

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° **178**

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

ETIO-PATHOGENIE des DYSGRAVIDIES

Connaissances Actuelles

par

M. Jacques GOSSELIN

Né le 7 Juillet 1947 à VERNON -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le **11 DEC. 1974**

Président: M. le Professeur G. LEVY

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

ETIO-PATHOGENIE des DYSGRAVIDIES

Connaissances Actuelles

par

M. Jacques GOSSELIN

Né le 7 Juillet 1947 à VERNON -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M. le Professeur G. LEVY

S. P. E. P. S. CAEN.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CAEN

THÈSE

Année 1971

THÈSE

1971

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Médecine II)

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES DYSGRAVIDES

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES DYSGRAVIDES

Connaissance Actuelle



1971

M. J. J. GOSSELIN

Thèse présentée à l'Université de Caen

Présentée et soutenue publiquement le 15 Mars 1971

Président de la Faculté G. LEVY

S.P.R. S. CAEN



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL	Clinique Médicale Infantile
MOREL	Bactériologie, Virologie
MORIN	Sémiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

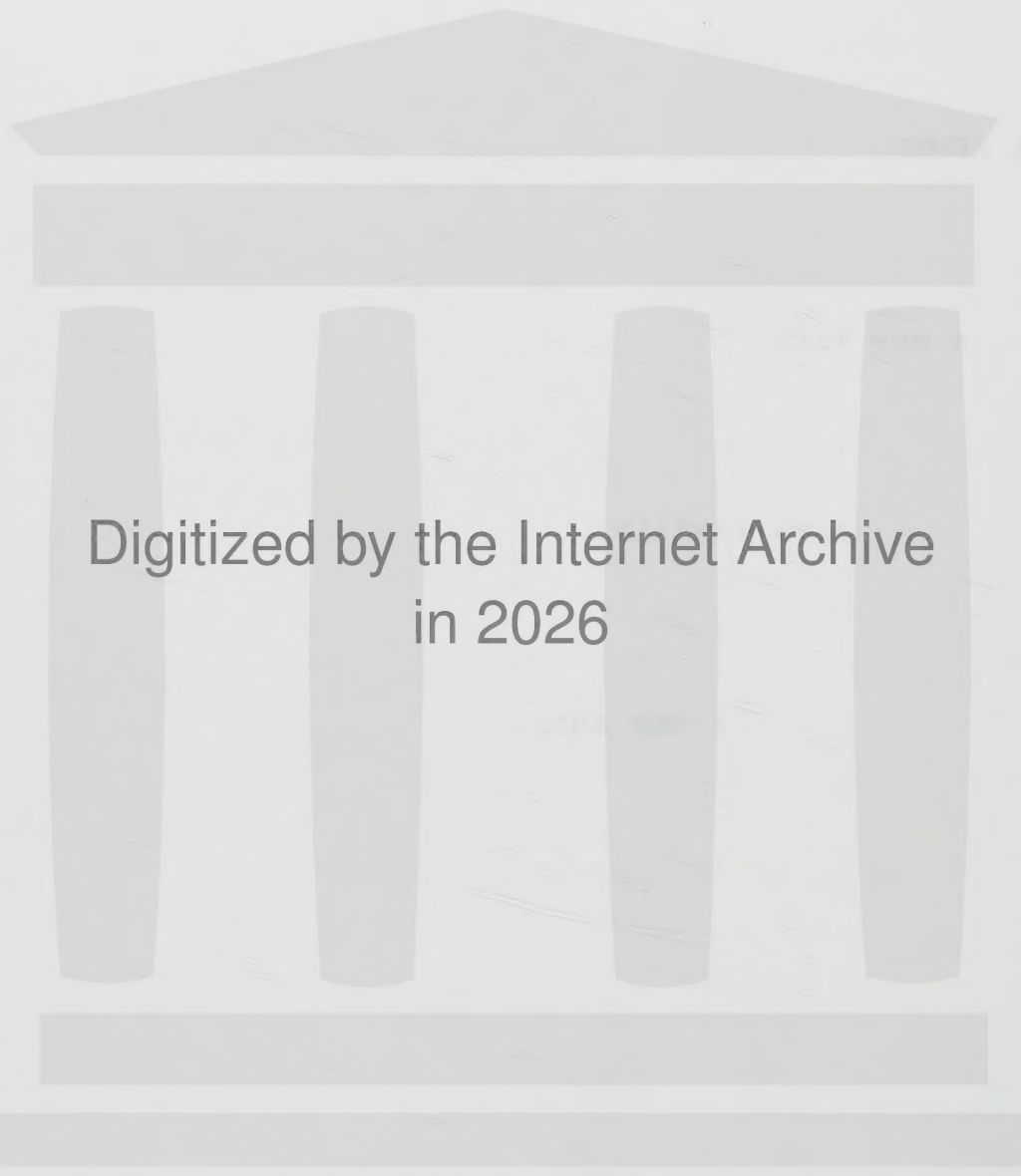
MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
M ^{lle} DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).

A MA FEMME,

A MON FILS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0015

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LEVY,

Professeur de Clinique Gynécologique et Obstétricale à la Faculté de Médecine de CAEN.

Qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.

Nous lui sommes reconnaissant de l'accueil qu'il nous a réservé dans son Service et de la bienveillance qu'il nous a témoignée en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MULLER,

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique
à la Faculté de Médecine de CAEN.

Qui a bien voulu nous honorer de son
amitié ; nous a fourni le sujet de
cette thèse, et nous a aidé de ses
précieux conseils.

En plus de sa remarquable compétence,
il a su nous faire apprécier sa très
grande humanité.

Qu'il trouve ici, avec nos remercie-
ments, l'expression d'une même amitié,
profonde et respectueuse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. FOUCAULT,

Professeur de Pathologie Expérimentale à la
Faculté de Médecine de CAEN.

Qui nous a accueilli dans son Service et qui nous a fait l'honneur de siéger au Jury de notre thèse.

Nous lui sommes reconnaissant de la bienveillante attention qu'il nous a manifestée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. POTIER,

Professeur Agrégé de Médecine Expérimentale à
la Faculté de Médecine de CAEN.

Qui a bien voulu nous honorer de sa
sympathie et qui, toujours avec simp-
licité et gentillesse, nous a fait
profiter de ses grandes connaissances.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN,

Par leur enseignement, leur compétence,
ils ont contribué à assurer notre formation de Médecin.

Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

ETIO - PATHOGENIE DES DYSGRAVIDIES

CONNAISSANCES ACTUELLES

INTRODUCTION

Les dysgravidies demeurent un souci majeur pour l'obstétricien, surtout par la fréquence et la gravité de leurs conséquences foetales. L'étude de la pathogénie de cette affection a suscité de très nombreux travaux, il nous a paru opportun de faire une mise au point sur les connaissances actuelles, notamment dans le domaine des travaux expérimentaux.

Nous avons délibérément choisi de nous limiter à l'étude de la pathogénie de la dysgravidie caractérisée par son trépied symptomatique : Oedèmes, hypertension artérielle et protéinurie. Nous nous intéresserons principalement à la dysgravidie pure, sans base organique ou fonctionnelle préalable à la grossesse.

Depuis trois décennies, surtout depuis les progrès de l'analyse biologique, des études physiopathologiques, et l'apport des travaux de pathologie expérimentale, les idées se sont progressivement modifiées et nous connaissons maintenant des éléments solides et précis, ce qui nous permet de penser que nous comprendrons bientôt, pleinement, ce syndrome.

Nous ferons une dernière remarque d'ordre sémantique ; nous préférons le terme "dysgravidie" ou "gestose" proposé en Allemagne, plutôt que "toxémie" qui prétend désigner des faits analogues mais qui engagent les esprits dans une direction pathogénique précise, que les expériences n'ont pas démontrée. Mais ce terme de toxémie, bien que discutable, est maintenant consacré par un usage international.

P L A N

	<u>Pages</u>
<u>HISTORIQUE</u>	3
I - <u>DONNEES APORTEES PAR L'ETUDE CLINIQUE</u>	6
A - DONNEES CLINIQUES	7
B - DONNEES BIOLOGIQUES	18
C - DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES	43
D - DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES	46
II - <u>LES TOXEMIES GRAVIDIQUES EXPERIMENTALES</u>	49
III - <u>CONCEPTIONS ACTUELLES ET SYNTHESE</u>	68
<u>CONCLUSION</u>	78
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	81

HISTORIQUE

La toxémie gravidique ne semble avoir été individualisée très tôt que sous son aspect évolué de complication paroxystique : L'ECLAMPSIE (ce qui sort un peu du cadre de notre sujet).

Selon un auteur germanique, BERNHART, (11), l'éclampsie serait mentionnée dans la littérature médicale ancienne, égyptienne, indienne et grecque.

Cependant, la plupart des auteurs attribuent à HIPPOCRATE (4 siècles AV Jésus-Christ) la première description de cette affection. Le mot éclampsie qui signifie proprement "un éclat de lumière", "la lueur des éclairs", a été employé métaphoriquement par les médecins de cette époque ; ce terme reconnaît toutes les manifestations convulsives. Les Grecs de ce temps reconnurent la pré-éclampsie ; dans le traité des pronostics, nous trouvons "pendant la grossesse l'assaut de somnolence et de céphalée pesante est peut-être responsable d'une sorte d'attaque en même temps".

GAEBELKHOUERN, (53), en 1596 distingue quatre sortes d'épilepsie en relation avec le siège de leurs causes, qu'il place dans la tête, l'estomac, les extrémités glacées et l'utérus ; mais il précise que c'est seulement l'utérus gravide qui provoque des convulsions, particulièrement s'il contient un foetus malformé.

MAURICEAU, (103), en 1694 observe que les convulsions cessent souvent avec l'accouchement et il recommande une interruption rapide de la grossesse comme meilleur traitement.

La première tentative d'explication de l'éclampsie a été fournie par DENMAN, (38), en 1821 : il attribuait les convulsions à un excès de sang montant de l'utérus et stimulant le système nerveux. Il croyait aussi que si le fœtus était mort, des "vapeurs" malignes provenant de sa décomposition pouvaient être cause de ces convulsions.

Les auteurs du XIX^e siècle ont essayé de rechercher des causes, des circonstances de survenue, à cette maladie, DESORMEAUX, (39), dans le dictionnaire de médecine de 1835 en fait ainsi l'analyse :

"L'éclampsie attaque les femmes de toutes constitutions ; mais elle est plus fréquente chez celles qui sont pléthoriques, dont la menstruation est abondante, chez celles dont le visage est fortement coloré, la tête grosse et le cou court. On l'observe aussi plus souvent chez les femmes enceintes de leur premier enfant, chez celles dont l'utérus est fortement distendu, soit par la présence de plusieurs enfants, soit par une grande quantité de liquide, chez celles qui sont affectées de leucophlegmatie portée à un haut degré. On a encore admis beaucoup d'autres causes prédisposantes : les unes, en effet, en agissant sur le cerveau, sont propres à le disposer à devenir un centre de fluxion ; d'autres, en influant sur la circulation, portent le sang avec plus d'impétuosité vers la tête ; mais d'autres appartiennent évidemment à des maladies convulsives autres que l'éclampsie. Je transcris l'énumération de ces causes à partir d'un paragraphe d'une très bonne dissertation sur les convulsions qui surviennent pendant la grossesse, présentée en 1822, à la faculté de médecine de Paris par M.A.C. BAUDELOCQUE, ce sont : l'habitation dans les villes, des vêtements étroits, une nourriture trop riche, l'usage des spiritueux, la constipation, la rétention des urines, le coït, la suppression d'un flux habituel, le sommeil trop prolongé, le défaut d'exercice, la fréquentation des bals, des spectacles, la colère, la jalousie, la contrariété, les chagrins".

"Il est facile de concevoir que la disposition aux congestions cérébrales, que la gêne apportée dans la circulation par le développement de l'utérus pendant la grossesse et par les phénomènes du travail de l'enfantement, produit chez presque toutes les femmes, se trouvent chez quelques unes portées au point de produire l'éclampsie, soit seulement par l'exagération de ces conditions, soit par l'effet de la sensibilité particulière de la femme, ou de quelqu'une des causes qui ont été mentionnées".

DESORMEAUX faisait également remarquer : "Quand l'éclampsie survient après l'accouchement, par suite de la rétention du placenta ou d'un caillot, la première chose à faire est d'extraire ces corps".

LEVER en 1842 montre, le premier, les rapports qui existent entre l'albuminurie des femmes enceintes et l'éclampsie. TARNIER attire l'attention sur l'importance des phénomènes toxiques et institue le traitement prophylactique par le régime lacté exclusif. BAR, (6), enfin, dans un effort puissant de synthèse, édifie la théorie des intoxications gravidiques et, avec ses élèves cherche à préciser l'origine et la nature du poison éclamptique. Son rapport sur l'éclampsie, établie en collaboration avec COMMANDEUR, (6), et présentée à la Société Obstétricale de France en 1922, représente à cette époque la somme de nos connaissances ; personne ne met alors en doute la réalité de cette toxémie gravidique primitive.

I - DONNEES APPORTEES PAR L'ETUDE CLINIQUE

P L A N

A - DONNEES CLINIQUES

a) FAITS CLINIQUES MAJEURS

- 1 - La primiparité
- 2 - La surdistension utérine
 - . grossesse gemellaire
 - . hydramnios
- 3 - L'hérédité
- 4 - La môle hydatiforme
- 5 - Facteurs nutritionnels, socio-économiques
- 6 - Les néphropathies (avec HTA ou non)
- 7 - La pathologie vasculaire
 - . HTA essentielle
 - . les malformations vasculaires
- 8 - Le diabète

b) AUTRES FAITS A CONSIDERER

- La date de survenue du syndrome
- Le rôle de la posture
- L'obésité
- La relation avec la présence de l'oeuf dans l'utérus maternel
- L'incompatibilité sanguine et les dysgravidies
- Les dysgravidies et les troubles endocriniens
- L'équilibre nerveux

I - DONNEES APPORTEES PAR L'ETUDE CLINIQUE

A - DONNEES CLINIQUES

Les obstétriciens ont su remarquer la fréquence de certaines circonstances cliniques dans la dysgravidie. L'isolement de ces circonstances particulières de survenue a contribué à donner une base de départ pour les premières explications pathogéniques de la maladie.

a) LES FAITS CLINIQUES MAJEURS

I - La primiparité.

C'est un facteur capital, noté dans plus de 2 cas sur 3, (136), cette fréquence significative en a fait rechercher les raisons

- Modifications de l'hémodynamique utéro-placentaire et rénale.

. Compression des gros vaisseaux, spécialement la VCI, due à l'expansion de l'utérus gravide entre une paroi abdominale tonique, non préalablement distendue, et la colonne vertébrale. (Voir au chapitre physiopathologie).

. Défaut de développement du diamètre des vaisseaux utérins (cf : pathologie expérimentale). Il existerait une augmentation de diamètre des artères utérines chez les multipares par rapport aux nullipares. Nous avons peu de données anatomo-cliniques humaines, mais BEKER, (7), a d'abord montré que les artères utérines des vaches multipares avaient un calibre nettement plus important que celui des vaches nullipares. Plus tard, le même auteur, (8), a trouvé des résultats similaires en clinique humaine.

- La petite taille de l'utérus due à l'absence d'expansion antérieure peut être le point de départ de réflexes nerveux. (cf : pathologie expérimentale).

2 - La surdistension utérine

- La gemellité

La dysgravidie survient dans environ 10 % de ces grossesses (121), alors qu'elle n'est notée que dans 2 à 5 % des cas, selon les statistiques, (36, 104), chez l'ensemble des femmes enceintes. Différentes explications ont été proposées

- . La distension utérine.
- . Hypersécrétion anormale d'un placenta volumineux,
- . L'ischémie utéro-placentaire relative.

- L'hydramnios

Est aussi une cause de distension utérine et d'ischémie utéro-placentaire. MERGER et Coll, (104), ont rapporté que parfois l'évacuation d'un peu de liquide amniotique fait baisser, au moins temporairement, la tension artérielle.

3 - L'hérédité

Nous insisterons sur ce facteur, qui, à la lumière de travaux récents semble être important.

On connaît la célèbre observation de ELLIOT, citée par CHESLEY (27), qui, en 1873 rapporte l'histoire d'une femme qui mourut d'éclampsie et dont la mère qui était, elle aussi, morte d'éclampsie avait cinq enfants avec quatre filles dont trois succombèrent d'éclampsie.

CHESLEY et Coll., (28), ont étudié, en 1968, les soeurs, les filles et petites filles d'une série d'éclamptiques suivies pendant longtemps (en moyenne 28 ans). Chez les soeurs de ces femmes, au nombre de 147, on note 36 % de toxémies (dont 6 cas d'éclampsie). Chez leurs filles, au total 187 femmes, disséminées dans tous les Etats Unis, la fréquence de la toxémie à la première gestation fut de 26 % avec 4 cas d'éclampsie. Chez leurs petites filles, au nombre de 16, on trouve 4 toxémies.

Comme série témoin, CHESLEY avait retenu les belles-filles des éclamptiques au nombre de 89 : chez elles on ne trouva que 8 % de toxémiques à la première gestation. La différence est significative et permet de conclure à une prédisposition héréditaire à la pré-éclampsie. Mais un point reste toutefois curieux, d'après l'enquête de CHESLEY, la prédisposition aux accidents toxémiques ne semble pas liée aux antécédents maternels d'hypertension artérielle. En effet, CHESLEY a comparé, dans son étude, d'une part la descendance des éclamptiques qui se révélèrent à longue échéance des hypertendues et d'autre part la descendance des éclamptiques qui retrouvèrent et gardèrent une tension artérielle normale, et il a montré que la fréquence de la dysgravidie était égale dans les deux séries.

MAGNIN et Coll., (97), ont repris l'étude de l'hérédité vasculaire dans la toxémie gravidique en étudiant les ascendants (père et mère) d'une part de 222 toxémiques et d'autre part de 222 témoins. Cette recherche a mis en évidence une fréquence très significative de l'hypertension (14 %) chez les parents des toxémiques par rapport à celle des témoins (3,6 %). En outre, en classant les toxémies suivant leur degré de sévérité, plus la toxémie est grave, plus la fréquence des antécédents familiaux d'hypertension s'est révélée élevée.

Deux remarques peuvent être faites après l'exposé de ces publications :

- On s'explique mal la prédisposition héréditaire à la toxémie que des femmes transmettent à leurs descendantes, car la toxémie, apanage des primipares, ne se reproduit pas aux grossesses ultérieures et la poussée hypertensive reste le plus souvent sans lendemain.

- On peut se demander, chez certains groupes familiaux l'influence respective d'un "gène" particulier et de mauvaises habitudes hygiéno-diététiques.

4 - La môle hydatiforme

Elle représente la seule étiologie capable d'engendrer une dysgravidie dans le premier trimestre de la gestation, chez les femmes antérieurement saines, (dans 25 % des cas environ, (2)). La nature de ce syndrome toxémique était, il y a quelques années inconnue et certains obstétriciens pensaient qu'il s'agissait d'une maladie différente de la toxémie gravidique du 3ème trimestre.

Le travail de SANCHEZ - TORRES, (131), et Coll., a permis d'affirmer qu'une môle hydatiforme pouvait se compliquer d'une dysgravidie authentique. Ces auteurs ont fait des biopsies rénales per-cutanées à 13 malades chez qui le diagnostic de môle avait été porté. Chez les huit malades où la présence de la môle a été confirmée histologiquement ils ont observé les lésions glomérulaires typiques de la dysgravidie, et cela, que la môle soit embryonnée ou non. Les lésions ont persisté quelques jours après la délivrance du tissu molaire et en dépit de la disparition des manifestations cliniques de la toxémie. La gravité des lésions rénales était en relation avec l'intensité des manifestations cliniques de la toxémie, mais il n'y avait pas de relation entre les lésions rénales et le degré de prolifération et d'invasion du tissu trophoblastique. Il n'y avait pas non plus de relations entre l'augmentation de taille utérine et la sévérité des lésions observées au niveau des reins. Sur ce dernier point les auteurs sont en désaccord avec ACOSTA-SISON (1, 2), qui, lui, pense qu'il existe une relation entre l'accroissement du volume utérin et l'intensité du syndrome toxémique.

Ces observations sont d'un grand intérêt sur le plan pathogénique : elles prouvent qu'une lésion placentaire peut seule produire une toxémie. La présence du fœtus n'est donc pas nécessaire pour l'obtention du syndrome dans ce cas particulier.

Deux autres caractéristiques sont à noter dans ce cas :

- L'hypersécrétion de gonadotrophines

Elle ne semble pas être à l'origine des manifestations toxémiques car il n'existe pas de dysgravidies chez les malades qui ont un chorio-carcinome avec des taux très élevés de gonadotrophines chorioniques, (131).

- L'ischémie villositaire

Elle serait surtout manifeste au centre de la villosité, la vésicule molaire ne comportant en effet pas de vaisseaux au niveau de son axe, (14).

5 - Facteurs socio-économiques et nutritionnels

. Le facteur socio-économique est étroitement lié au facteur nutritionnel.

Dans les pays en voie de développement il est logique de penser que les personnes dont le niveau socio-économique est bas sont les plus dénutries et carencées. L'opinion couramment admise est que le nombre de dysgravidies y est important, (4). CHAUDHURI, (25, 101), dans une étude faite sur 1210 cas de grossesse, au Bengale, trouva que la fréquence des toxémies gravidiques, et tout particulièrement des formes sévères était plus importante dans les classes à bas niveau socio-économique.

Dans les pays très industrialisés, il peut exister une discordance, ainsi, durant la dernière guerre, le nombre des dysgravidies a diminué en Allemagne, Autriche, Hollande, ce résultat a été attribué à un régime hypo-calorique et hyposodé généralement suivi pendant cette période de restriction, (157).

. Les facteurs nutritionnels

NIXON, (112), THEOBALD, (154), et de nombreux autres auteurs pensaient déjà que la nutrition jouait un grand rôle dans l'étiologie de la toxémie.

CHAUDHURI, (25), a montré dans son étude qu'il existe une relation entre la malnutrition et la dysgravidie, ce serait même, pour lui, un des facteurs prédisposants les plus

importants. Les éléments nutritifs majeurs seraient le fer, le calcium, la vitamine B₁, (26), et de multiples déficiences partielles d'apport de ces éléments seraient les plus préjudiciables. La déficience en protéines ne semble pas jouer une part directe dans la cause de la toxémie.

KRAMER, (79), lui, insiste sur le rôle de la déficience de la ration protidique dans le mécanisme qui conduit à la diminution du volume intravasculaire qui lui-même compromet, en partie, la perfusion placentaire. Il a été récemment démontré, (75), que la restriction protidique mène à l'hypoalbuminémie, qui, par son effet sur l'abaissement de la pression oncotique a un rôle prédominant dans la réduction du compartiment intra-vasculaire. La restriction sodée et une éventuelle thérapeutique diurétique contribuent à diminuer ce volume intravasculaire.

Ce chapitre n'amène pas d'explications pathogéniques directes, mais on peut penser que la malnutrition est un facteur prédisposant important pouvant provoquer une insuffisance d'adaptation de l'organisme maternel au "stress" de la grossesse.

Les trois derniers facteurs principaux envisagés interviennent dans "les syndromes vasculo-rénaux" ayant une cause préalable, indépendante de la grossesse. La plupart des auteurs anglo-américains parlent de "toxémie surajoutée" ; d'autres pensent à une simple aggravation des lésions existantes et placent ces syndromes vasculo-rénaux dans le diagnostic différentiel des toxémies gravidiques. La pratique de la biopsie rénale a permis de constater récemment, (120), l'association indiscutable de lésions chroniques du parenchyme rénal (néphro-angio-sclérose par exemple) et de lésions glomérulaires dysgravidiques. Ces contrôles anatomo-pathologiques apportent la preuve de l'existence de ces dysgravidies surajoutées.

6 - Les Néphropathies

(avec hypertension artérielle ou non).

Elles se compliquent fréquemment de dysgravidie, nous les citerons :

- Glomérulonéphrites aiguës et chroniques, syndromes néphrotiques,

- Pyélonéphrites et bactériuries.

La parenté exacte entre les syndromes vasculo-rénaux et les pyélonéphrites et les bactériuries resté incertaine, (150).

- Néphrites lupiques, complications rénales de la sclérodermie et de la périartérite noueuse et reins polykystiques.

L'absence de lésions vasculaires dans certaines de ces néphropathies montre que la lésion rénale peut, à elle seule, être un facteur de toxémie.

7 - La pathologie vasculaire

a) L'hypertension artérielle essentielle : (avec ou sans lésions rénales.

MAC CARTNEY, (88), trouve chez les patientes avec une hypertension essentielle et une toxémie surajoutée, une histologie rénale normale dans 55 % des cas, des lésions rénales chroniques dans 25 % des cas, et des lésions caractéristiques de la prééclampsie dans 20 % des cas.

Il est intéressant de noter que l'hypertension artérielle permanente, elle-même, alors qu'il n'existe pas encore de retentissement rénal, est un facteur de dysgravidie. Elle pourrait agir par des troubles hémodynamiques, en particulier au niveau du placenta.

b) Les malformations vasculaires

La dysgravidie n'est pas une complication très fréquente chez les femmes ayant une coarctation de l'aorte bien qu'il existe un déficit d'apport sanguin dans la partie inférieure du corps. Par contre, dans l'hypoplasie de l'aorte abdominale, la toxémie gravidique serait une complication fréquente. CLEMETSON, (32), a rapporté 10 cas de pré-éclampsie sévère et précoce avec mort foetale in utero où l'aortographie a montré une hypoplasie de l'aorte. GORDON et MAC KAY, (57), présentent un cas similaire où l'hypoplasie de l'aorte a été confirmée lors de l'opération. Le bénéfice possible tiré d'une résection du nerf présacré chez cette malade et chez cinq malades de CLEMETSON est difficile à évaluer.

Nous citerons également l'observation de EZES, (49), qui a rapporté le cas d'une femme présentant une dysgravidie récidivante, et dont les deux artères utérines avaient été liées lors d'une grossesse antérieure.

Ces observations sont des arguments en faveur du rôle de l'ischémie utéro-placentaire dans la dysgravidie.

8 - Le diabète

La toxémie est beaucoup plus fréquente chez le diabétique, PEDERSEN, (117), donne 23 % de toxémie avec une mortalité foetale de 29 %.

Les causes invoquées pour expliquer cette fréquence sont multiples :

- troubles des métabolismes glucidiques et lipidiques,
- néphropathie et fréquence des infections urinaires, (138),
- lésions athéromateuses.

Dans le déclenchement de la dysgravidie, il semble que les facteurs dominants soient les lésions vasculaires dégénératives qui perturbent l'hémodynamique placentaire, ainsi que la néphropathie diabétique préalable, quand elle existe.

b) AUTRES FAITS A CONSIDERER

- La date de survenue du syndrome

Il ne débute jamais avant la 27ème semaine de grossesse, sauf dans le cas de la môle hydatiforme. Il est de plus en plus fréquent à l'approche de la date du terme, ce fait peut suggérer :

. une action mécanique du volume utérin qui est de plus en plus grand ;

. mais aussi une dysharmonie dans "l'édifice utéro-placentaire et foetal", une rupture d'un équilibre qui se fait de plus en plus précaire à mesure que la grossesse évolue dans le temps.

- Le rôle de la posture

Il n'existe pas d'affection rigoureusement comparable à la dysgravidie dans les espèces animales, principalement chez les mammifères supérieurs, quadrupèdes.

Ce fait pourrait trouver son explication par la particularité de l'homme, qui est le seul mammifère supérieur à s'être dégagé totalement de l'appui sur les membres supérieurs, ce qui peut perturber l'hémodynamique du rein et du placenta.

(cf : physiopathologie et biologie).

- L'obésité

L'obésité est un facteur favorisant indiscutable comme l'ont prouvé des études statistiques assez récentes, (149). Nous trouvons chez l'obèse un terrain privilégié pour les affections vasculaires dégénératives et un trouble du métabolisme des graisses.

- Relation avec la présence de l'oeuf dans l'utérus maternel

La dysgravidie qui n'existe que lors de la gestation cède parfois lors de la mort foetale. Depuis le 19ème siècle les obstétriciens, (39), savent que l'éclampsie du post-partum réagit bien à l'évacuation par le curetage de la caduque.

Ceci avait permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle un élément humoral toxique serait stocké dans le placenta et la caduque.

- L'incompatibilité sanguine et les dysgravidies

Les manifestations toxémiques au cours des grossesses avec iso-immunisation rhésus s'observent avec une fréquence particulière (MARTENNE-DUPLAN), (100). RIVIERE et Coll. (125), précisent qu'elles sont quatre fois plus fréquentes que chez l'ensemble des femmes enceintes (16 % au lieu de 4 %).

SALZMANN, (130), a établi un lien entre l'iso-immunisation rhésus et la toxémie, il s'agirait, pour lui, dans les deux cas d'un phénomène de rejet révélant une intolérance à l'afflux de cellules étrangères dans le premier cas, et au déversement excessif d'hormones foetales étrangères dans le second cas.

- Les dysgravidies et les troubles endocriniens

. L'insuffisance de sécrétion des oestrogènes et de la progestérone généralement constatée paraît être une conséquence plus qu'une cause de dysgravidie.

. On note une plus grande fréquence de complications vasculo-rénales chez les basedowiennes, (104), chez qui le métabolisme de base est augmenté ainsi que le débit cardiaque.

. Nous avons connaissance de dysgravidies chez des

femmes bi-surrénalectomisées atteintes de maladie d'ADDISON ainsi que chez des femmes atteintes de diabète insipide, (121). Ni la surrénale, ni la post-hypophyse ne seraient donc nécessaires au déclenchement de la maladie. Ceci ne veut pas dire que l'ADH et les hormones surrénaliennes ne jouent pas un rôle dans la dysgravidie.

- L'équilibre nerveux

La fréquence de l'instabilité nerveuse chez les femmes présentant une toxémie gravidique a conduit des auteurs à étudier leurs personnalités. RINGROSE, (121), au Canada, qui a soumis 41 toxémiques au test M.M.P.I. (Minnesota, Multiphasic, Personality, Inventory) ne trouve que 3 profils de personnalité normaux. MURRAY et Coll., (111), ne discernent aucune différence importante entre les traits de personnalité de 18 pré-éclamptiques et des 20 femmes enceintes servant de témoins.

Ces études de personnalité sont donc contradictoires, mais on peut penser à une anomalie diencéphalique se révélant pendant la grossesse, à une diminution de l'activité freinatrice des centres supérieurs vis-à-vis d'incitations splanchniques anormales ou aussi à une extrême fragilité de l'organisme maternel en face des stress quotidiens qui entraîneraient des décharges de substances vaso-actives dont nous étudierons plus loin la place dans la maladie.

- oOo -

B - DONNEES BIOLOGIQUES

P L A N

1 - TROUBLES DU METABOLISME DE L'EAU ET DU SODIUM

2 - LES SUBSTANCES VASO-MOTRICES

a) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

b) Les Autres Substances Hypertensives

α) Les polypeptides à action vaso-pressive

β) Les amines pressives

c) Les substances anti-hypertensives

α) Mono-amino-oxydase

β) Les prostaglandines

3 - LES HORMONES GENITALES

4 - LES TROUBLES DE LA COAGULATION

5 - LES TROUBLES DES METABOLISMES PROTEIQUES ET LIPIDIQUES

6 - DONNEES IMMUNOLOGIQUES

B - DONNEES BIOLOGIQUES

1 - TROUBLES DU METABOLISME DE L'EAU ET DU SODIUM

a) Description des troubles

Le volume intra-vasculaire est le même que dans les grossesses normales, (41), il est seulement diminué en cas de dysgravidie sévère. Il existe une augmentation du secteur interstitiel, (29), comme le laissait prévoir l'existence d'oedèmes. MAHRAN, (99), a montré que le temps de circulation de l'eau marquée au tritium était réduit en cas de dysgravidie.

Il existe une rétention sodée dans la dysgravidie, comme l'ont montré DIECKMANN et POTTINGER, (42), au moyen d'injection de Na 22. Ces résultats ont été confirmés par MAHRAN, (99). La concentration du sodium plasmatique serait diminuée, (40).

b) Les mécanismes en cause

(Ce chapitre touche à la physiopathologie, mais nous l'avons volontairement placé ici par souci d'unité pour le texte).

- Mécanisme rénal proprement dit

. Altérations de la fonction rénale

La filtration glomérulaire diminue dans les dysgravidies alors que normalement chez la femme enceinte la filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal sont augmentés ; la fraction filtrée du sodium diminue donc. De même que la réabsorption tubulaire y est augmentée alors qu'elle est diminuée chez la femme enceinte normale ; l'excrétion sodée est donc diminuée. Ces résultats reposent sur des expériences de perfusions salées I.V. chez des toxémiques, (43, 29).

. Le système rénine-angiotensine-aldostérone

peut être mis en jeu par l'ischémie rénale.

(Se reporter au chapitre : substances vaso-motrices).

- Autres Mécanismes

. L'hormone anti-diurétique (ADH)

Elle est indosable dans le sang et urines de la femme ayant une grossesse normale, mais elle est retrouvée chez les dysgravidiqes, (116). Mais les travaux de CHESLEY, (29), ont montré que l'eau extra-cellulaire, mesurée par l'espace thiocyanate, augmentait avant la prise de poids en cas de dysgravidie. Ce transfert interne de liquide vers les espaces extra-cellulaires avant qu'il existe une rétention n'est pas expliqué par l'action de l'ADH ; d'autre part on a constaté l'association dysgravidie et diabète insipide, ce qui donne un rôle secondaire à l'ADH.

. Des troubles de la perméabilité capillaire

joueraient également un rôle pour certains auteurs, (87), en entraînant une rétention sodée dans le tissu interstitiel.

. Rôle de la posture

La stase veineuse pourrait accroître la rétention sodée au niveau des membres inférieurs.

L'effet postural sur la fonction rénale est aussi à considérer. Il semble être le même dans les grossesses normales et chez les pré-éclampsiques pour CHESLEY, (30). Par contre REDD, (124), et Coll. trouvent que l'excrétion sodée diminue plus chez les dysgravidiqes que chez les femmes ayant une grossesse normale, quand elles sont debout. Ce résultat serait corroboré par la réponse favorable de la pré-éclampsie à la mise au repos au lit.

2 - LES SUBSTANCES VASO-MOTRICES

a) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (R.A.A.)

L'existence, dans la dysgravidie de la rétention sodée avec des oedèmes, de l'hypertension artérielle a fait évoquer l'intervention du système R.A.A. dans sa genèse. Depuis 15 ans, il a suscité de très nombreuses publications, nous développerons donc cette question et nous tenterons de faire une synthèse rapide de tous les travaux que nous avons consultés.

α) Description du système R.A.A.

. La rénine

C'est une alpha 2 glyco-protéine (structure chimique et précurseurs ne sont pas encore connus) ; il existerait 4 fractions actives de rénine, qui ont été séparées par chromatographie.

La rénine est sécrétée essentiellement dans le cortex rénal par les cellules granulaires de l'artériole glomérulaire afférente et par la macula densa de l'appareil juxta-glomérulaire. Récemment des auteurs se sont intéressés à la présence et à la sécrétion de rénine et d'angiotensine dans les tissus extra-rénaux; ESKILDSEN, (48) a démontré chez la lapine l'existence d'une production de rénine par le tissu utérin, en faisant une auto-transplantation de fragments d'endomètre et de myomètre dans la chambre antérieure de l'oeil de cet animal. Des substances se rapprochant de la structure de la rénine, (65), et de l'angiotensine ont été extraites des placentas humains. (Voir au chapitre: autres substances hypertensives).

La régulation de cette sécrétion est encore mal connue, mais elle serait sous la dépendance de plusieurs mécanismes, le plus important serait constitué par des barorécepteurs intra-rénaux situés dans les artérioles afférentes qui régleraient la sécrétion grâce aux variations de pres-

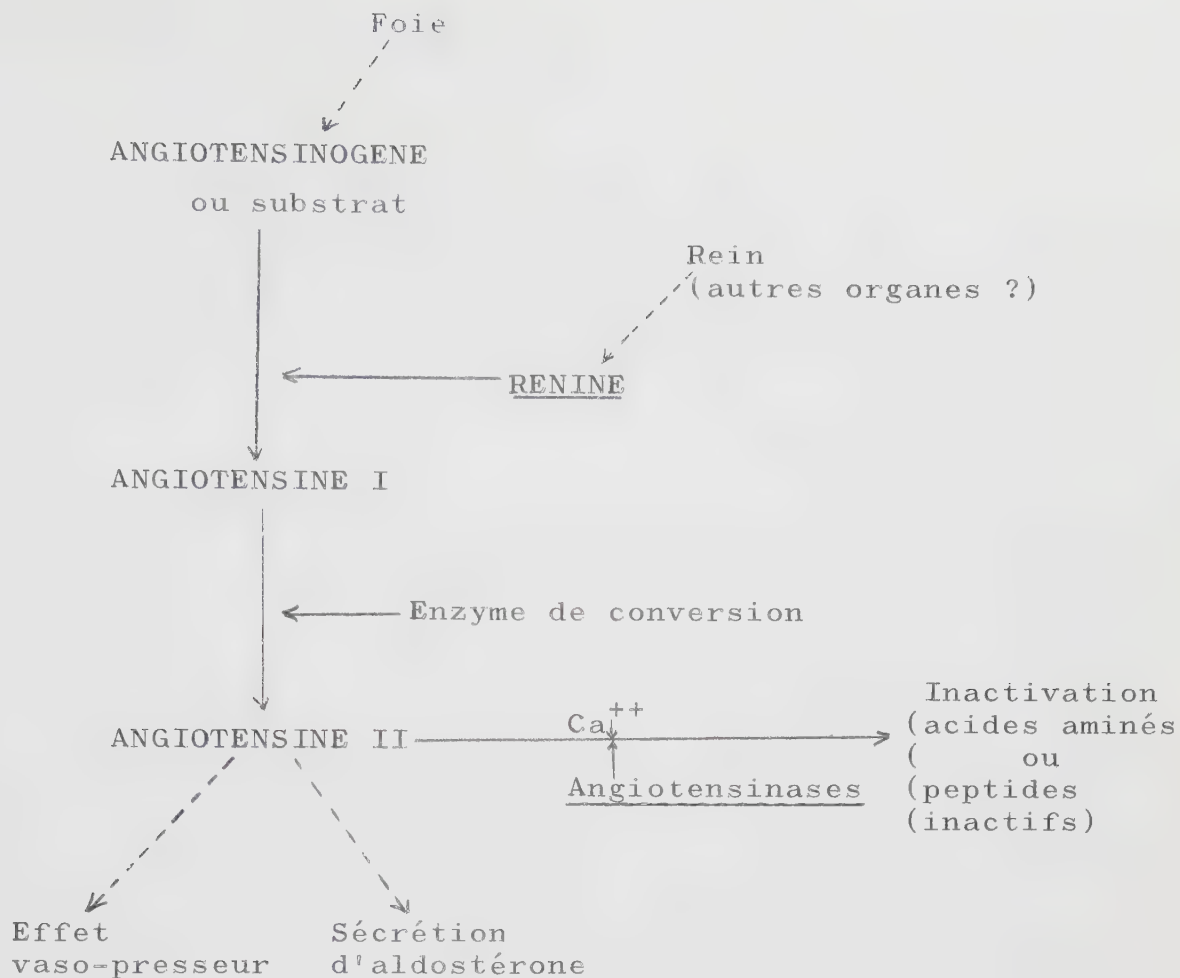


FIGURE I

Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

sion du sang dans ces artérioles. La sécrétion de rénine dépendrait aussi de la quantité de sodium arrivant à la macula densa.

La rénine a seulement une action enzymatique et est dépourvue de pouvoir hypertenseur : elle agit sur un substrat plasmatique : l'angiotensinogène pour libérer l'angiotensine I. Cet angiotensinogène est un tétra-décapeptide probablement d'origine hépatique.

. L'angiotensine

L'angiotensine I, qui est libérée par l'action de la rénine est un décapeptide dépourvu d'action vaso-pressive. Sous l'action d'une enzyme de conversion, l'angiotensine I se transforme en un octapeptide : l'angiotensine II. Cette angiotensine II dont la synthèse est relativement aisée actuellement a une demi-vie plasmatique d'environ 5 à 15 minutes. Elle est dégradée et inactivée par des enzymes appelés angiotensinases, en présence d'ions calcium.

Les mécanismes de régulation seraient les mêmes que ceux qui régissent la sécrétion de rénine : il existerait un système d'inhibiteurs et d'accélérateurs du système rénine-angiotensine.

Les actions physiologiques de l'angiotensine sont multiples :

- c'est le plus puissant vaso-constricteur connu, son action vaso-pressive dépendant étroitement du bilan sodé, la rétention sodée potentialisant la réactivité vasculaire de l'angiotensine.

- elle a un rôle de stimulation pour la sécrétion d'aldostérone.

- elle agirait également sur le système orthosympathique et la médullo-surrénale, elle aurait un pouvoir ocytocique et même un effet cardio-stimulant.

. L'aldostérone

C'est une hormone stéroïde à 21 atomes de carbone élaborée à partir du cholestérol, dans la zone glomérulaire du cortex surrénal.

Elle a une action minéralocorticoïde, elle augmente la réabsorption du sodium et l'excrétion de potassium et des ions hydrogène au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle et surtout du tubule distal du rein ; la rétention sodée ainsi constituée entraîne un déplacement des liquides vers le secteur extra-cellulaire. L'action de l'aldostérone est inhibée par les spironolactones et surtout par la progestérone et 17 OH progestérone qui sont des antagonistes périphériques, (83).

La régulation de la sécrétion d'aldostérone obéit à deux stimuli essentiels : la volhémie et l'équilibre sodé et elle rentre dans le cadre de la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il existe une interrelation entre rénine-angiotensine- et aldostérone avec mécanisme de feed-back : la sécrétion d'aldostérone diminue l'activité rénine-angiotensine, ce qui freine à son tour la sécrétion d'aldostérone, la diminution de la sécrétion d'aldostérone détermine alors une élévation de l'activité rénine-angiotensine, laquelle augmente la sécrétion d'aldostérone et ainsi de suite. Certains auteurs, (33), n'admettent pas cette régulation trop schématique avec une responsabilité presque exclusive du rein.

B) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone au cours de la grossesse normale

Pendant la grossesse et au cours du travail, l'activité rénine plasmatique, la concentration en substrat, et l'activité angiotensinasique sont augmentées et retournent plus ou moins lentement à des valeurs normales dans le post-partum. La sécrétion d'aldostérone augmente surtout dans le 3ème trimestre.

On peut penser que l'hypersécrétion de progestérone entraîne une fuite sodée, celle-ci par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine induit une hypersécrétion d'aldostérone, un équilibre se crée donc durant la grossesse.

Il semble que la principale source de rénine soit quand même le rein maternel et que l'édifice utéro-placentaire et foetal intervienne peu. La persistance d'une tension artérielle normale malgré cette activation s'expliquerait par la diminution de l'activité pressive de l'angiotensine II.

γ) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone au cours de la toxémie gravidique

. La Rénine

MAEBASHI et Coll., (95), trouvent une activité rénine plasmatique (A.R.P.) augmentée dans 8 cas sur 13 dysgravidies étudiées. CESSION, (22), trouve une augmentation de l'A.R.P. dans les cas de dysgravidies où il existe des oedèmes importants ; sinon, ce même auteur, ainsi que BROWN, (16, 17) n'ont pas observé de différences statistiquement significatives entre les taux d'A.R.P. trouvés au cours d'une toxémie gravidique et d'une grossesse normale, au même stade.

Le taux d'A.R.P. serait même légèrement plus bas dans les dysgravidies pour HELMER, (63), et SPEROFF, (144). Ce serait dans les formes où la balance sodée est positive et qui s'accompagnent d'une tension artérielle élevée que l'A.R.P. diminuerait surtout, (12, 22, 17).

. L'angiotensinogène (ou substrat)

HELMER et JUDSON, (63), notent des concentrations d'angiotensinogène basses au cours des dysgravidies.

. L'angiotensine

Le taux sanguin était légèrement diminué chez 5 femmes toxémiques dans l'étude de MASSANI et Coll., (102).

. L'angiotensinase

MORANDINI, (106), a confirmé un accroissement de l'activité angiotensinasique déjà noté par des auteurs. D'autres chercheurs, (144, 153), font part d'une diminution de cette activité qui serait voisine ou plus basse que celle notée chez des femmes non gravides.

. L'aldostérone

La quantité d'aldostérone sécrétée et son excrétion urinaire en cas de toxémie sont identiques par rapport à une grossesse normale, elle est même souvent diminuée et cela, malgré un éventuel traitement désodé, (163, 81).

Conclusions

Il apparaît qu'au cours de la toxémie gravidique, la rénine est le plus souvent normale, parfois diminuée, parfois augmentée.

La réactivité vasculaire à l'effet vaso-presseur de l'angiotensine II serait très élevée (voir au chapitre : physiopathologie) et l'hypertension artérielle serait due à une réponse exagérée de vaisseaux à des concentrations faibles d'angiotensine II.

Il existe aussi une diminution du taux de l'aldostéroneurie qui peut être en rapport avec le faible taux d'angiotensine, incapable de stimuler la production d'aldostérone (bien qu'ayant un effet vaso-presseur important). Elle pourrait aussi être due à la réduction du sodium filtré.

L'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone serait donc le plus souvent normale, parfois même diminuée dans les dysgravidies confirmées. Mais cela n'exclut pas une augmentation d'activité de ce système à la phase initiale de la maladie.

- L'augmentation de l'activité angiotensinasique, (106), pourrait être un témoin indirect de l'hyperproduction du système rénine-angiotensine.

- GORDON, (58), et Coll. ont fait une étude prospective et ils ont noté que chez ces 10 femmes (sur 58 étudiées) qui ont présenté une dysgravidie entre la 36ème et la 40ème semaine, les taux de l'activité rénine plasmatique étaient plus élevés dès le milieu de la grossesse.

Nous verrons dans la suite de notre exposé comment différents auteurs ont essayé d'expliquer une éventuelle hyperproduction du système rénine-angiotensine.

b) Les Autres Substances Hypertensives

α) Substances polypeptidiques à action vaso-pressive

Nous essayerons de faire une classification chronologique des différentes investigations qui ont été faites ces quinze dernières années dans ce domaine. La nature de certaines de ces substances n'est pas encore entièrement précisée.

- SUZUKI, (152), trouva une substance vaso-pressive dans les urines et le sérum des patientes présentant une toxémie gravidique.

- KIKUCHI, (77), a démontré que des extraits de placenta de dysgravidiques contenaient une substance ayant des effets hypertenseurs.

- MAGARA, (96), a isolé aussi, à partir de placentas de dysgravidiques, une substance soluble dans l'eau ayant une action vaso-constrictive et hypertensive. Injectée à des lapines gravides elle provoque une toxémie expérimentale avec des lésions placentaires et rénales similaires à celles vues dans les toxémies gravidiques.

- BERGER, (9), et Coll. ont confirmé ces résultats et ont postulé que l'ischémie placentaire conduit à la formation d'une substance vaso-pressive ("placentin") qui spasme les artères rénales et active le système rénine-angiotensine.

- HUNTER et HOWARD, (73), ont isolé un polypeptide thermostable ayant une activité vaso-pressive ("l'hystérotinine") à partir de la caduque et du liquide amniotique de patientes présentant une toxémie gravidique. "L'hystérotinine" était, pour eux, le produit final dû à l'action d'une enzyme inconnue probablement localisée dans la caduque, agissant sur un peptide du plasma ou du liquide amniotique.

Les mêmes auteurs, (74), ont démontré ensuite qu'il existait deux substances vaso-pressives, l'une thermostable avec les mêmes propriétés que "l'hystérotinine", l'autre thermo-labile avec de nombreuses caractéristiques d'une substance à activité "rénine-like".

- LANDESMAN et Coll., (85), ont isolé, à partir du liquide amniotique de 10 femmes présentant une dysgravidie, dans 8 cas, une substance vaso-pressive, mais ils l'ont également isolée 2 fois chez 19 femmes dont la grossesse était normale.

- GOMEL et HARDWICK, (56), n'ont cependant pas pu reproduire avec succès les expériences de HUNTER et HOWARD.

- GORETZLEHNER et RIETHLING, (59), ont repris ces travaux en 1968, ils ont démontré que non seulement des extraits de placenta et de liquide amniotique et de sang veineux mais également des extraits de caduque et d'urine de dysgravidiennes avaient une activité vaso-constrictive. Ils n'ont pas pu attribuer de structure chimique définitive à ces substances mais ils supposent qu'il s'agit, soit d'angiotensine II, soit d'une substance "angiotensine-like".

β) Les amines pressives

- KRUPP P. et KRUPP I., (80), ont étudié les taux plasmatiques de sérotonine chez des femmes ayant une grossesse normale, chez des femmes enceintes ayant une hypertension artérielle essentielle et chez des patientes présentant une pré-éclampsie. La moyenne des taux plasmatiques était la plus haute chez les pré-éclampsiques. Ces auteurs ne pensent pas que la sérotonine soit un agent vaso-presseur dans la dysgravidie, car il n'y avait pas de relation directe entre l'élévation des taux de sérotonine et l'intensité du syndrome toxémique. Il est difficile de savoir s'il existe une augmentation de la production de sérotonine ou plutôt une inhibition ou un retard de la dégradation de cette substance.

- Les catécholamines

Les travaux les plus complets nous ont paru être ceux de CESSION, (23), de CADERAS de KERLEAU et DURAND, (20), et ceux de ZUSPAN, (168), quant aux dosages de ces substances.

CESSION a d'abord étudié les taux urinaires d'adrénaline, de noradrénaline et d'acide vanil-mandélique (V.M.A.) dans la toxémie gravidique où ils apparaissent significativement plus élevés qu'au cours d'une grossesse normale, (voir tableau I). Ces résultats sont en accord avec les travaux de CADERAS de KERLEAU et DURAND. CESSION insiste aussi sur l'intérêt des courbes d'élimination des catécholamines urinaires qui dans les dysgravidies, présentent un caractère diagnostique et pronostique. Le dosage de l'acide vanil-mandélique (V.M.A.) révèle le caractère pathologique de la grossesse ; en effet les valeurs de V.M.A. urinaire supérieures à 2,400 mg/24 H, après 24 heures de repos au lit ne se rencontreraient que dans les dysgravidies. L'appréciation des taux de noradrénaline permet de définir la gravité de la toxémie, les chiffres de noradrénaline sont d'autant plus élevés que la symptomatologie clinique apparaît plus sévère. CESSION a ensuite précisé la teneur en catécholamines du tissu placentaire et du liquide amniotique : les très faibles

	V.M.A. mg/24 H	Noradrénaline μ g/24 H	Adrénaline μ g/24 H
Grossesses témoins	2,203 $\pm$ 0,560	39 $\pm$ 17,70	15,90 $\pm$ 10,40
Toxémies légères	3,078 $\pm$ 0,670	64,70 $\pm$ 31,40	19,59 $\pm$ 11,83
Toxémies graves	3,255 $\pm$ 1,025	109 $\pm$ 65	26,90 $\pm$ 11,95

TABLEAU I (d'après CESSION, (23))

Elimination comparée des taux urinaires en V.M.A., nora-
drénaline et adrénaline dans la grossesse normale et pathologique.

taux qu'il a retrouvés permettaient d'éliminer une participation active des tissus foeto-placentaires dans la biogenèse des amines sympathico-mimétiques au cours des dysgravidies. Ces faits semblent être confirmés par ZUSPAN.

ZUSPAN, NELSON et AHLQUIST, (169, 170), se sont intéressés aux effets des catécholamines sur les récepteurs bêta dans les grossesses normales et chez les dysgravidiques. L'augmentation des acides gras libres du plasma consécutive à l'injection d'adrénaline est due à un effet bêta-1 ; la réaction d'hyperglycémie secondaire à la glycogénolyse hépatique est également sous la dépendance des bêta-récepteurs. Les auteurs ont posé des perfusions d'adrénaline à 9 patientes présentant une pré-éclampsie, (entre la 38ème et la 40ème semaine de grossesse), et à 7 gestantes normales. Les taux d'acides gras libres et de la glycémie ont été déterminés avant, pendant, et après la perfusion : les auteurs n'ont pas noté de différence significative entre les deux groupes étudiés et ont conclu que la sensibilité des bêta-récepteurs étudiés ne semble pas modifiée dans les dysgravidies.

c) Les substances anti-hypertensives

α) Déficit de l'activité de la Mono-Amino-Oxydase

La mono-amino-oxydase (M.A.O.) inactive les amines pressives du sang circulant (adrénaline et noradrénaline, sérotonine et tyramine). THOMSON et TICKNER, (155), ont confirmé la présence d'une mono-amino-oxydase dans l'utérus et le placenta, chez l'homme et le rat. Ils ont signalé que le taux de l'enzyme augmentait dans le placenta du rat, au fur et à mesure de sa maturation in utéro, et que son activité était proportionnelle à la pression d'oxygène au milieu de ce placenta et ils pensaient que des anomalies de l'activité de cette enzyme pouvaient exister dans la toxémie gravidique. D'autres auteurs ont ensuite insisté sur l'insuffisance de l'activité mono-amino-oxydasique du placenta de dysgravidique qui pourrait être à l'origine d'une vasoconstriction généralisée.

B) Le Déficit des prostaglandines vaso-dilatatrices et tenso-régulatrices

L'importance de ces prostaglandines (PG) et les espérances thérapeutiques qu'elles soulèvent nous ont poussé à nous étendre sur l'exposé de ces substances dont certaines de leurs actions, décrites ci-dessous, restent encore dans le domaine de l'hypothèse.

- Description, effets sur l'utérus gravide et actions vasculaires, (71, 118, 50).

Les prostaglandines constituent une famille chimique homogène. Il s'agit d'acides gras non saturés, à 20 atomes de carbone comportant un cycle pentagonal, donc de molécules lipidiques. La structure du cycle pentagonal détermine 4 groupes de prostaglandines E, F, A et B. Dans chacun des 4 groupes ainsi définis par le cycle, le nombre des doubles liaisons dans la chaîne latérale détermine la série, appelée par des chiffres 1, 2 ou 3. Le terme générique de "prostaglandines" recouvre 14 prostaglandines naturelles.

Un fait essentiel est le caractère ubiquitaire de leur synthèse : la quasi totalité des cellules explorées in vitro ont le pouvoir de synthétiser des prostaglandines, ubiquité qui constitue, dans le cadre de l'endocrinologie, une incontestable originalité.

Les prostaglandines sont douées de multiples effets biologiques ou pharmacologiques et sont parmi les plus actives des substances naturelles actuellement connues. Toutes les prostaglandines E et F, contractent le muscle utérin au cours de la grossesse, in vitro comme in vivo : les prostaglandines constituent donc un ocytocique puissant et naturel. Pour leurs effets vasculaires on peut dire très schématiquement que les PGE et A sont hypotensives par vaso-dilatation artérielle périphérique, les PGF sont hypertensives par veino-constriction et accélération du retour veineux au cœur. Les prostaglandines agissent aussi sur la tension artérielle par l'intermédiaire des prostaglandines intra-rénales qui sont

surtout représentées par les PGE et A. Elles exercent plus qu'une simple action vaso-dilatatrice des artères rénales, elles entraînent une modification dans la répartition du débit sanguin entre cortex et médullaire déplaçant le flux plasmatique vers la corticale, et constituant ainsi une véritable redistribution hémodynamique au sein du rein. Les PGE et A intra-rénales pourraient également constituer un facteur natriurétique important, peut-être ce "3ème facteur" dont il est question en physiologie rénale depuis plusieurs années, expliquant par exemple la diurèse sodée qui suit une charge de sel. Les PGE et A intra-rénales pourraient donc être un élément important de régulation de la tension artérielle. La plupart des stimuli hypertensifs se traduisent par une vaso-constriction dans la corticale, souvent sous dépendance neuro-sympathique. Il en résulte une hypertension artérielle souvent auto-entretenu en raison d'une vaso-constriction corticale maintenant constant le débit sanguin dans le cortex. Le flux sanguin accru dans la médullaire artérielle (cette partie du rein ne participant pas à la vaso-constriction) pourrait y stimuler les cellules interstitielles synthétisant les PGA. Les PGA sont alors transportées dans le cortex où elles viennent jouer leur rôle de redistribution hémodynamique intra-rénale et s'opposer aux facteurs de vaso-constriction corticale, entraîner une diurèse sodée et rétablir ainsi une tension artérielle normale et physiologique car s'accompagnant d'un débit sanguin rénal normal et d'une excrétion sodée urinaire normale. Les PGA et / ou E interviendraient donc d'une manière à la fois conjointe et opposée au système rénal hypertensif "rénine-angiotensine" de façon à maintenir l'homéostasie tensionnelle. On peut concevoir que l'hypertension artérielle essentielle puisse être due à un déficit en PGA et / ou E intra-rénales, médullaires.
(Voir figures 2 et 3).

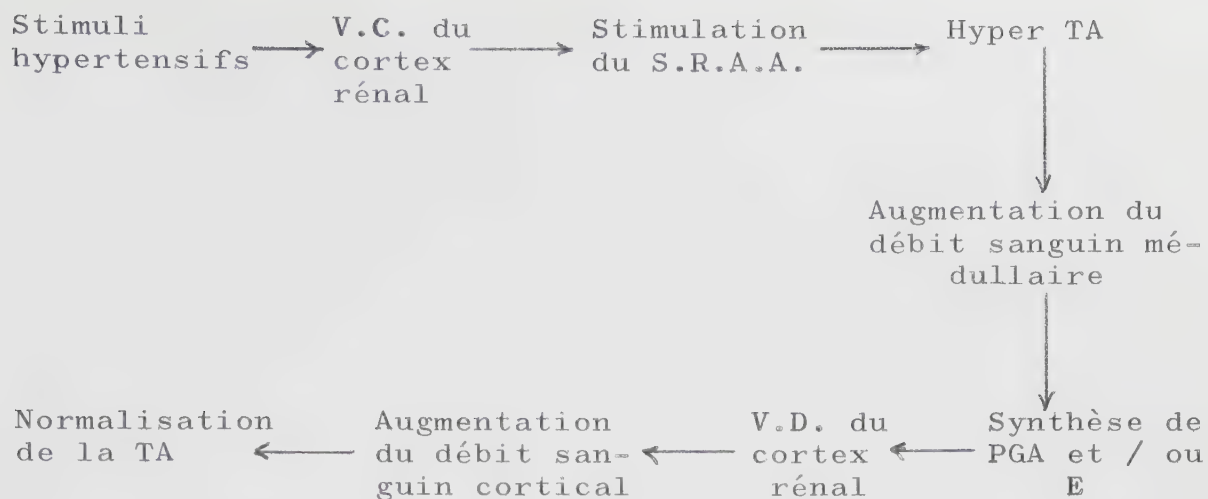


FIGURE 2

Les prostaglandines A et E intra-rénales

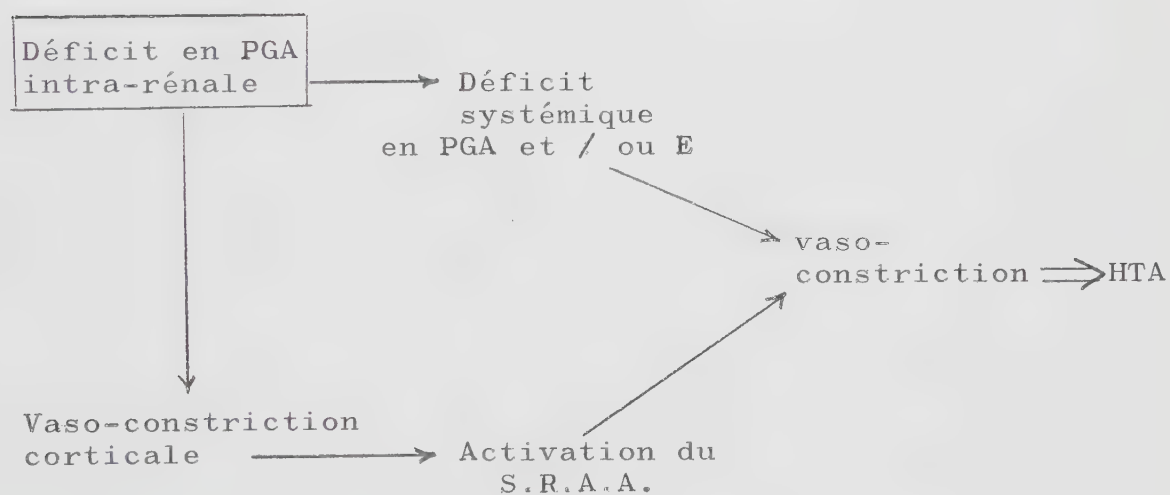


FIGURE 3

Hypertension artérielle et déficit en prostaglandines intra-rénales.

- Toxémie gravidique et prostaglandine

SPEROFF, (145), dans une publication très récente propose une hypothèse expliquant la pathogénie des dysgravidies qui se rapproche de celle proposée pour la compréhension de l'hypertension artérielle essentielle. (Voir au chapitre III). Le développement de la toxémie gravidique pourrait être dû à un défaut de production de prostaglandines (PGA et / ou PGE) ou à une diminution de leur activité tant au niveau du trophoblaste qu'au niveau du rein.

RYAN et Coll., (129) ont trouvé dans le placenta humain une substance qui relâche le duodénum et qui diminue la pression sanguine, cette substance a des propriétés similaires à celles des PGE et les placentas des dysgravidiques en contiendraient moins. Nous n'avons pas trouvé de travaux plus précis consacrés à l'étude de l'éventuel rôle des prostaglandines dans la régulation du débit sanguin placentaire.

3 - LES HORMONES GENITALES

Les auteurs semblent d'accord pour trouver dans la dysgravidie une augmentation des hormones gonadotropes et une diminution de l'excrétion des oestrogènes et du prégnandiol, (122).

La diminution de la sécrétion des oestrogènes et de la progestérone est vraisemblablement plus la conséquence de la dysgravidie que sa cause, elle serait secondaire à l'insuffisance placentaire. En effet, dans les grossesses hypo-hormonales évoluant jusqu'au troisième trimestre, on n'observe pas un pourcentage plus élevé de dysgravidies.

Le retentissement hormonal permet d'apprécier la gravité de l'insuffisance placentaire et de la souffrance

foetale, on note d'abord une insuffisance oestrogénique, puis ensuite l'association d'une insuffisance oestrogénique et d'une insuffisance progestative qui caractérise les formes sévères.

4 - LES TROUBLES DE LA COAGULATION

Des troubles importants de la coagulation sont depuis longtemps connus dans l'hématome rétro-placentaire, ils vont d'une légère coagulation intra-vasculaire généralisée jusqu'à l'incoagulabilité sanguine. Mais bien que cet accident soit le plus souvent une complication de la dysgravidie, on ne peut pas extrapoler d'une maladie à l'autre.

Dans l'éclampsie, certains auteurs ont noté aussi la possibilité de troubles de la coagulation pouvant mener à l'incoagulabilité sanguine. ASSALI et KISTNER ont montré qu'il existait une thrombocytopénie, (78).

Dans la dysgravidie non compliquée, peu de troubles de la coagulation ont été mis en évidence, peut-être à cause des tests qui, jusqu'alors, n'étaient pas assez sensibles. Plusieurs éléments intervenant dans la coagulation ont été étudiés.

- Les phosphatases acides, qui sont contenues dans les tissus et les plaquettes ont un taux plasmatique qui croît quand il existe des thromboses vasculaires. YOUNG et BELLER, qui ont mesuré les phosphatases acides plasmatiques chez des femmes ayant une grossesse normale et chez des pré-éclamptiques ont constaté que les taux augmentaient au 3ème trimestre des grossesses normales et principalement dans les cas de dysgravidie. Cette élévation de l'activité phosphatase acide peut être due à l'activité placentaire, rénale et surtout à la destruction plaquettaire secondaire à un

processus de micro-coagulation.

- MAC KAY, DE BACALAO et SEDLIS, (89), ont démontré une augmentation de l'adhésivité plaquettaire dans les pré-éclampsies. Ils attribuèrent la thrombopénie, qu'il notèrent parfois, à une brusque exacerbation du léger processus de coagulation intra-vasculaire.

- MAC KAY, (90), a mis en évidence une augmentation du cryofibrinogène (fibrinogène précipitable par le froid) dans les dysgravidies. Cette augmentation se retrouve dans les maladies où existent des micro-coagulations, telles les affections rhumatismales. Bien que l'identité chimique de cette substance ne soit pas encore entièrement connue, il est très probable qu'elle représente une agrégation de monomères de fibrine en association avec des fragments moléculaires de fibrinogène et témoigne ainsi d'une action de la thrombine sur le fibrinogène.

- DAVIDSON et PHILLIPS, (35), ont repris, dans un travail récent, l'étude de la coagulation dans les toxémies gravidiques. Ils pensent que les perturbations qu'ils ont relevées pourraient être dues à une coagulation intravasculaire disséminée de faible importance. Ces troubles étaient d'autant plus marqués que l'hypertension artérielle était sévère, ils comprenaient un déficit en plaquettes, plusieurs temps de la coagulation allongés, dont le temps de thrombine. Le taux du plasminogène était diminué évoquant une réponse à la coagulation intra-vasculaire par une augmentation de la fibrinolyse.

- VASSALI et Coll., (158), en 1963, ont démontré, au moyen d'un sérum anti-fibrine lié à un marqueur fluorescent, que les glomérules contiennent des dépôts de fibrine à l'intérieur des cellules endothéliales, (se reporter au chapitre anatomo-pathologie). Des dépôts intra-vasculaires de fibrine n'ont été trouvés que dans des cas d'éclampsie et dans des cas

de dysgravidies compliquées d'un hématome rétro-placentaire. Ces mêmes auteurs ont reproduit chez l'animal gravide les lésions rénales de la dysgravidie en faisant des injections de thromboplastine, (voir au chapitre : pathologie expérimentale).

Nous avons donc exposé les arguments qui ont pu permettre à certains auteurs de classer les dysgravidies sévères dans le cadre des coagulopathies de consommation.

5 - TROUBLES DES METABOLISMES PROTEIQUES ET LIPIDIQUES

a) Métabolisme protéique

Les protéines totales sont plus abaissées que dans la grossesse normale et si l'on admet que dans la dysgravidie il existe une tendance à l'hémoconcentration, l'hypoprotéinémie est donc véritable. DE ALVAREZ et ALFONSO, (37), ont étudié les protéines sériques dans la dysgravidie au moyen de l'électrophorèse sur papier ; ils ont surtout constaté une diminution de la concentration en sérum albumine.

Ces troubles peuvent être expliqués par la perte protéique au niveau du rein, essentiellement constituée d'albumine, (24), par l'augmentation du catabolisme protidique, (171), et peut-être par la diminution de l'absorption intestinale des protéines.

L'hypoprotéinémie apparaît donc le plus souvent comme la conséquence et non la cause de la dysgravidie.

b) Métabolisme lipidique

Les relations qui existaient entre les maladies hypertensives et les hyperlipémies ont conduit les auteurs à mener des investigations pour étudier le métabolisme des

lipides dans les dysgravidies.

NELSON, ZUSPAN et MULLIGAN, (113), ont déterminé chez 12 femmes ayant une grossesse normale et chez 10 pré-éclamptiques les taux des différentes variétés de lipides dans le sang maternel, foetal et dans le placenta ; ces résultats sont, en partie, consignés dans le tableau 2. Dans la grossesse normale, les différents groupes de lipides ont un taux plasmatique augmenté pour faire face aux besoins tissulaires accrus et pour compenser la diminution de la pénétration cellulaire du glucose. Dans les dysgravidies, la majorité des auteurs paraissent admettre des changements, seulement d'ordre quantitatif, pour les lipides plasmatiques maternels. Les phospholipides, le cholestérol libre, et les triglycérides sont plus augmentés que dans les grossesses normales. Les lipides placentaires sont aussi augmentés dans les dysgravidies, sauf les phospholipides ; la seule différence statistique vraiment significative entre les deux groupes d'étude de NELSON et Coll. était notée dans le contenu placentaire en triglycérides. Mais cette augmentation pourrait n'être qu'une conséquence d'un processus dégénératif du placenta entraînant une mort cellulaire avec dégénérescence graisseuse.

Les modifications métaboliques de la grossesse comprenant un défaut d'utilisation périphérique du glucose et une hyperlipémie constitueraient un état favorable pour la formation de lésions d'athérome, ceci n'excluant pas l'intervention d'autres facteurs prédisposants ou favorisants ; tels des lésions vasculaires antérieures à la grossesse ou un mauvais régime diététique. Il pourrait donc se produire un dépôt d'acide gras dans les artères utéro-placentaires constituant des lésions d'athéromatose aiguë qui serait à l'origine de l'ischémie utéro-placentaire.

	Grossesse normale (en g/l)	Dysgravidie (en g/l)
<u>SANG MATERNEL</u>		
- Phospholipides	3,16 $\pm$ 0,14	3,53 $\pm$ 0,30
- Cholestérol total	3,17 $\pm$ 0,16	3,09 $\pm$ 0,15
. Cholestérol libre	0,93 $\pm$ 0,07	1 $\pm$ 0,09
. Cholestérol esté- rifié	2,24 $\pm$ 0,09	2,1 $\pm$ 0,1
- Triglycérides	1,59 $\pm$ 0,14	1,91 $\pm$ 0,31
- Acides gras non estérifiés	0,32 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,03
<u>LIPIDES PLACENTAIRES</u>		
- Phospholipides	8,86 $\pm$ 0,39	8,52 $\pm$ 0,40
- Cholestérol total	2,85 $\pm$ 0,13	3,02 $\pm$ 0,15
. Cholestérol libre	2,21 $\pm$ 0,11	2,33 $\pm$ 0,12
. Cholestérol esté- rifié	0,64 $\pm$ 0,08	0,70 $\pm$ 0,06
- Triglycérides	0,89 $\pm$ 0,07	1,36 $\pm$ 0,09
- Acides gras non estérifiés	1,26 $\pm$ 0,17	1,54 $\pm$ 0,31

TABEAU 2

(d'après NELSON et Coll.(113))

Analyse des lipides du sang maternel et du tissu placentaire
chez des dysgravidiques et dans un groupe de contrôle.

Le syndrome de dysgravidie étant propre à l'état de grossesse, l'utérus et son contenu sont nécessaires à son éclosion. La tolérance de l'organisme à l'égard de l'oeuf, semi-iso-graffe, reste un grand mystère, mais cette "grâce immunitaire" ne peut être sans défaut. De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche d'un antigène susceptible d'engendrer la dysgravidie.

La plupart des chercheurs ont porté leur attention sur le placenta. Les protéines placentaires étrangères à l'organisme maternel peuvent se comporter comme des antigènes, ce qui a été confirmé par les expériences de LIN, (86), qui a immunisé des rates vis-à-vis de leur placenta. HULKA et Coll., (72), ont observé dans le sérum des dysgravidiques la présence d'anticorps dirigés contre leurs propres placentas, mais des anticorps anti-placentaires ont été retrouvés chez des gestantes normales.

STEBLAY, (148), a constaté que des anticorps anti-membrane basale glomérulaire et des anticorps anti-placentas humains formés chez la brebis se localisaient in "vitro" sur le rein humain de la même manière sur les membranes basales des glomérules, sur les tubules, les capillaires inter-tubulaires et sur certains sites de la média et de l'adventice des artères. Ces observations ont fait évoquer à l'auteur la présence d'un antigène ou d'un groupe d'antigènes similaires dans le placenta et dans la membrane basale glomérulaire et dans d'autres structures rénales. Du fait de cette similitude antigénique la glomérulopathie dysgravidique aurait donc pu faire suite à une libération d'anticorps anti-placentaires consécutive à un passage dans la circulation maternelle d'antigènes placentaires lors de circonstances anormales. Mais cette hypothèse n'est pas compatible avec les résultats de l'étude des glomérules dysgravidiques en immunofluorescence : ces glomérules ne fixent pas les anti-gamma

globulines, ce qui permet d'éliminer un mécanisme immuno-
logique à ce niveau, (158).

La responsabilité du liquide amniotique dans une telle immunisation n'a été suggérée que par peu d'auteurs. Récemment LAMBOTTE, (84), a mis en évidence une protéine spécifique dans le liquide amniotique de la femme et de la lapine. Il s'agit d'une alpha 1 globuline qui n'est que très exceptionnellement trouvée dans le sérum des gestantes en dehors du travail, par contre cet élément est isolé, en dehors de la parturition, dans le sérum de la plupart des toxémiques et dans celui des patientes atteintes de décollement prématuré du placenta normalement inséré. L'injection intradermique d'un extrait purifié en alpha 1 globuline amniotique ne provoque aucune réaction cutanée chez les patientes dont la grossesse évolue normalement, au contraire les dysgravidi-ques réagissent après un temps de contact d'autant plus court que l'affection est plus sévère. C'est ainsi que la réaction cutanée faite d'une élévation dermique infiltrée et d'un érythème, qui se manifeste après 30 minutes dans la forme sévère de la toxémie, n'apparaît qu'après 3 heures lorsque la dysgravidie est légère.

C - DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES

1 - LES TROUBLES HEMODYNAMIQUES

Une insuffisance de la circulation utéro-placentaire pouvait être suggérée par la clinique, en effet l'hypotrophie de l'enfant de dysgravidique évoquait un défaut d'apport nutritif in utéro.

BROWNE, VEALL et DIXON, (18, 45), ont montré que les clearances utérines et placentaires du Na^{24} étaient diminuées en cas de dysgravidie. Mais ces résultats sont critiquables, car dans le cas de la dysgravidie la diminution des clearances de Na^{24} peut être aussi due à des troubles du métabolisme du sodium et ne démontre donc pas que le débit sanguin est abaissé.

Le traceur le plus approprié actuellement pour ces mesures est le XENON 133 qui est inerte biologiquement. La décroissance de radio-activité dans le tissu considéré n'est donc dépendante que du flux circulatoire dans ce tissu. PONTONNIER et Coll., (109, 122), ont trouvé une diminution de la clearance myométriale au Xénon en cas de dysgravidie, le débit sanguin dans le myomètre est de 7,5 ml/100 g de tissu/mn. dans ce cas alors que le débit moyen normal est de 10 à 13 ml/ 100 g/mn. Le débit placentaire mesuré par le Xénon 133 par PONTONNIER, DELMAS et LAGORCE, (123), est également diminué dans les dysgravidies. Ces auteurs ont établi que ce débit dans la grossesse normale au 3ème trimestre était en moyenne de 143 ml/100 g de tissu/mn ; dans les dysgravidies pures, sans retentissement foetal important, ce débit est de 104 ml/ 100 g/mn, soit une diminution de 26 % ; dans les dysgravidies importantes avec hypotrophie foetale ce débit n'est en moyenne que de 58 ml/100 g/mn, soit une

chute de 59 %. Ces résultats demandent cependant confirmation car le nombre de cas est trop peu élevé.

Ces travaux représentent une des preuves de l'existence, dans les cas de dysgravidie, d'un déficit de l'apport sanguin à l'utérus et du placenta. Cette "ischémie utéro-placentaire" serait donc d'autant plus importante que l'affection est plus sévère.

L'influence de la posture sur l'hémodynamique pourrait jouer un rôle, ce qui expliquerait la très faible fréquence de ce syndrome chez les quadrupèdes. KERR, (76), a prouvé que l'utérus comprimait la veine cave inférieure chez la femme enceinte en decubitus dorsal : la pression au-dessous de la compression dans la veine cave inférieure s'élève au-dessus de 20 cm d'eau. Cette occlusion partielle entraîne une réduction du retour veineux et une diminution du débit cardiaque de 25 %. Une vaso-constriction réactionnelle permet à la tension artérielle de rester stable malgré cette chute du débit cardiaque. La vaso-constriction périphérique et l'augmentation de la pression veineuse de la moitié inférieure du corps dues au decubitus dorsal disparaissent en decubitus latéral et sont retrouvées partiellement en orthostatisme. Ces modifications hémodynamiques en perturbant la perfusion rénale et utéro-placentaire majorent l'insuffisance circulatoire de ces organes, dans la dysgravidie.

2 - LA REACTIVITE VASCULAIRE DANS LES DYSGRAVIDIES

La tension artérielle est la résultante de trois facteurs : le débit cardiaque, les résistances périphériques et la capacité veineuse. Les auteurs se sont surtout penchés sur l'étude de ce deuxième facteur dans la dysgravidie, ASSALI, (5), pense que la vaso-constriction généralisée qui augmente les résistances périphériques prend une place importante dans la constitution du syndrome toxémique. Cette

vaso-constriction ne s'accompagne d'ailleurs d'une réduction du débit sanguin que dans certains organes comme le rein, et dans la circulation utéro-placentaire. Dans l'encéphale, en dépit de l'augmentation des résistances vasculaires, le débit sanguin semble se maintenir à un niveau normal tant que des convulsions ne surviennent pas.

L'exploration de la réactivité des vaisseaux au différents agents vaso-presseurs a permis de mettre en évidence une hyperréactivité vasculaire dans les dysgravidies.

CHESLEY, (31), ne trouve pas de modifications significatives dans la réponse aux agents vaso-presseurs dans les grossesses normales sauf pour l'angiotensine II pour laquelle la sensibilité est légèrement émoussée. Chez les pré-éclamptiques, cet auteur note, spontanément, une instabilité tensionnelle et constate que la réponse pressive aux catécholamines et à l'angiotensine II est augmentée.

BRUST et ASSALI, (19), ont fait une étude comparative sur l'effet des ganglioplégiques sur les femmes atteintes de dysgravidie, avant l'accouchement et dans le post-partum et sur les femmes enceintes à terme dont la grossesse était normale. Les ganglioplégiques provoquent chez les femmes en fin de grossesse normale une hypotension surtout nette en decubitus dorsal, cette hypotension ne se produit pas en cas de dysgravidie. Pour ces auteurs, les ganglioplégiques, en bloquant les réflexes du système nerveux autonome, supprimeraient la réaction vaso-constrictive compensant la baisse du débit cardiaque due à la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide en decubitus dorsal, ce qui expliquerait la chute de tension dans les grossesses normales. Le résultat différent, observé dans les dysgravidies, suggère que l'hypertension est maintenue par un ou plusieurs facteurs humoraux hypertenseurs.

On peut donc penser que l'hypertension artérielle est due à la réponse exagérée des vaisseaux à des concentrations presque physiologiques d'agents vaso-presseurs, notamment d'angiotensine II (cf: système R.A.A.), qui produisent ainsi un vaso-spasme généralisé.

D - DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1 - LES LESIONS RENALES DYSGRAVIDIQUES

Sur le plan pathogénique les résultats les plus intéressants ont été apportés par l'étude en immunofluorescence des biopsies rénales. VASSALI et MORRIS, (107, 158), ont montré que les glomérules dysgravidiques fixaient les anticorps fluorescents de la fibrine et des autres protéines de la coagulation, mais ne fixaient pas les anti-gamma-globulines. Les études histochimiques entreprises par l'école toulousaine, (151, 61), ont aussi permis de préciser la nature des dépôts rencontrés dans le cytoplasme endothélial et mésangial. Il existe des dépôts de fibrine histologiquement identifiables mais la majorité des dépôts serait constituée soit d'un précurseur, soit d'un dérivé de la fibrine. Ces dépôts n'ont pas été retrouvés dans les glomérules d'un lot témoin comprenant des reins normaux et des reins de malades ayant une hypertension artérielle permanente. L'identification de la nature de ces dépôts permet d'éliminer, au niveau du rein, l'intervention d'un mécanisme immunologique et permet aussi d'évoquer l'existence d'un processus de microcoagulation. VASSALI et MORRIS pensent que l'accumulation de fibrine dans les glomérules reflète un état prolongé de coagulation intra-vasculaire et que l'arrêt dans le glomérule d'une forme circulante de fibrine constitue le mécanisme pathogénique de base des lésions glomérulaires dans la toxémie.

2 - LES LESIONS PLACENTAIRES DYSGRAVIDIQUES

Les infarctus aigus et chroniques sont significativement plus fréquents dans les dysgravidies que dans les grossesses normales, mais ils ne sont pas caractéristiques de l'affection, ils démontrent toutefois l'importance du

facteur vasculaire. Il existe une relation nette entre l'intensité des lésions placentaires et le syndrome toxémique d'une part, et entre ces mêmes lésions et l'état de l'enfant à la naissance d'autre part, (108). Ces lésions ont pu parfois être rendues responsables d'une ischémie du placenta, (119). La majorité des auteurs, (164, 121), pense que ces infarctus sont en fait dûs aux lésions dégénératives des artères déciduales maternelles, (voir ci-dessous).

3 - LES AUTRES LESIONS VISCERALES DYSGRAVIDIQUES

Nous envisagerons essentiellement l'étude des lésions artérielles de la caduque basale qui permettent d'apprécier le retentissement vasculaire de la dysgravidie et l'hémodynamique de la chambre intervillieuse.

L'exploration histopathologique des artérioles de la caduque basale n'a été entreprise de façon systématique que depuis une trentaine d'années. Des lésions caractéristiques de ces vaisseaux, dans les hypertensions gravidiques ont été décrites sous des appellations diverses. HERTIG et Coll. (64, 137), en 1945, les ont d'abord désignées sous le nom d' "artériolite aiguë et dégénérative", puis "d'athérose aiguë des vaisseaux déciduaux". DIXON et ROBERTSON, (44), puis BROSENS, (15), ont aussi mis en évidence des lésions "d'athéromatose" des artères spiralées.

BROSENS, dans son étude, a montré l'existence de ces lésions dans 12 cas sur 18 cas de pré-éclampsie et d'éclampsie, il n'a retrouvé aucune anomalie histologique des vaisseaux dans les 31 cas du groupe témoin. A côté des lésions d'athéromatose ce même auteur a également trouvé des micro-hémorragies déciduales parfois très prononcées au niveau de la jonction endo-myéométriale et dans la zone spongieuse de la caduque basale dans le groupe des dysgravidiqes, ce qui pourrait être le stade débutant d'un décollement prématuré du placenta normalement inséré.

MAGNIN et GABRIEL, (98), ont rapporté 139 observations de biopsie du lit placentaire où ont été étudiées les corrélations existantes entre les données de la clinique sur l'état maternel et foetal et les données de l'examen histologique sur l'état des vaisseaux utéro-placentaires. C'est la partie profonde de la caduque prélevée à la curette, qui donne le matériel le plus exploitable. Dans les 31 cas normaux ils notèrent un nombre sensiblement égal de caduques profondes sans sclérose vasculaire et de caduques avec une sclérose vasculaire discrète. L'analyse des 108 cas de série pathologique confirme la notion établie par DIXON et ROBERTSON et par BROSENS, selon laquelle il y a une fréquence et une intensité particulière des lésions de sclérose vasculaire de la caduque profonde dans les dysgravidies.

Pour les autres lésions viscérales nous n'avons que peu de connaissances car les documents autopsiques que nous possédons ont été établis à partir de femmes mortes d'éclampsie et les conclusions faites à partir de ces éléments doivent être interprétées avec réserve. Les lésions dans les dysgravidies convulsives sont disséminées dans tous les capillaires viscéraux et sont constituées par des oedèmes, des hémorragies et des infarctissements par ischémie. L'élément de base de ces trois types de lésion serait un processus généralisé de micro-coagulation, (91).

L'étude anatomo-pathologique a donc montré qu'il existe, dans les dysgravidies, des lésions "d'athéromatose aiguë" au niveau des artères utéro-placentaires entraînant vraisemblablement un déficit de l'apport sanguin maternel au placenta. La fréquence élevée des infarctus dans les placentas de dysgravidiques est plutôt interprétée comme la conséquence et non la cause de l'ischémie placentaire.

II - LES TOXEMIES GRAVIDIQUES EXPERIMENTALES

P L A N

A - L'ISCHEMIE UTERO-PLACENTAIRE

- a) Aiguë et Subaiguë
- b) Chronique

B - LA DISTENSION UTERINE

C - LES COAGULOPATHIES EXPERIMENTALES

D - LES TOXEMIES GRAVIDIQUES EXPERIMENTALES DIETETIQUES

E - L'IMMUNISATION

CONCLUSIONS

II - LES TOXEMIES GRAVIDIQUES EXPERIMENTALES

Depuis longtemps les auteurs ont cherché à obtenir des hypertensions gravidiques expérimentales, puis ils ont cherché à obtenir le trépied symptomatique de la dysgravidie. Les techniques employées ont été multiples, nous essaierons de les exposer. La pathologie expérimentale, qui a pour but d'élucider le mécanisme et la pathogénie des maladies, a pris une grande part dans l'élaboration de nos connaissances actuelles sur l'étiologie de cette affection.

A - L'ISCHEMIE UTERO-PLACENTAIRE

L'ischémie utéro-placentaire a été essentiellement réalisée par une réduction du débit sanguin par action directe sur le système artériel à un niveau plus ou moins élevé.

a) L'Ischémie Aiguë et Subaiguë

Les premiers travaux ont consisté à réaliser une réduction brutale du flux utérin chez des animaux gravides.

OGDEN et Coll., (114), ont, les premiers, en 1940, produit une hypertension chez l'animal gravis. Ils placèrent un clamp au niveau de l'aorte sous-rénale sur des chiennes gravides anesthésiées et sur des animaux de contrôle non gravides. Le clamp était serré jusqu'à ce que la pression artérielle fémorale tombe à la moitié de sa valeur antérieure. La pression artérielle carotidienne chez les animaux qui n'étaient pas en état de gestation ne se modifiait pas, chez les chiennes gravides la compression aortique était suivie d'une élévation de la pression sanguine et l'ouverture du clamp ramenait la pression artérielle à ses chiffres anté-

rieurs immédiatement ou graduellement après 20 minutes. Chez une chienne, après plusieurs répétitions de cette ischémie aigüe, on avait dû pratiquer une exérèse de l'utérus et de son contenu, il ne fut alors plus possible d'obtenir une élévation de la tension artérielle en serrant le clamp aortique. Les auteurs avaient conclu que l'insuffisance de l'apport sanguin à l'utérus gravide pouvait produire une élévation de la pression sanguine systémique et que la présence des produits de la conception (foetus, placenta, et l'utérus gravide) était pour cela indispensable.

VAN BOUWDIJK BASTIAANSE et MASTBOOM, (156, 157), sont arrivés à des résultats similaires. Ils utilisèrent des chiennes gravides chez qui ils posèrent des clamps sur l'aorte, au-dessous des artères rénales ou directement sur les artères utérines, les artères ovariennes ayant été auparavant ligaturées. La pression sanguine s'élevait chez tous les animaux en état de gestation, tandis qu'elle ne variait pas chez les chiennes non gravides. Cependant, dans ces deux premiers travaux expérimentaux l'élévation tensionnelle, qui était en moyenne de 20 à 30 mm de mercure, n'était que temporaire car le clampage des vaisseaux n'était jamais maintenu longtemps, (de quelques minutes à quelques heures au maximum).

KUMAR, (82), à partir des expériences précédentes, a cherché à obtenir une hypertension plus durable. Il utilisa des chiennes gravides et pratiqua sous anesthésie une ligature partielle des artères utérines et une ligature complète des branches ovariennes pouvant assurer une circulation de suppléance aux cornes utérines. Une appréciation quantitative de cette ischémie utéro-placentaire pouvait être donnée par la clearance du sodium radioactif dans le tissu myométrial. La majorité des animaux développa, dans les 12 heures suivant cette première opération, une élévation tensionnelle et parfois une protéinurie. Mais l'hypertension, la protéinurie ainsi que l'ischémie objectivée par les valeurs de la clearance myométriale du sodium radioactif commençaient

à décroître le 4ème jour pour s'annuler le 7ème jour suivant l'intervention. L'auteur réopéra 3 de ces animaux gravides le 3ème jour pour ligaturer complètement une des artères utérines à travers une incision de MAC BURNEY et le 7ème jour il ligatura complètement l'autre artère utérine. Les trois animaux développèrent une hypertension artérielle importante et durable et / ou une protéinurie. ces deux signes disparurent 7 ou 10 jours après la délivrance ; les foetus de 2 des 3 chiennes moururent 24 à 36 heures avant la délivrance. Prise de poids suggestive ou oedèmes n'ont pas été observés, mais il est vrai que le chien n'est pas un grand consommateur de sel. KUMAR, dans ces travaux, n'a donc pas pu reproduire entièrement la triade symptomatique de la dysgravidie chez l'animal.

BERGER et CAVANAGH, (10), ont entrepris une série d'expériences dans le but de répondre à trois questions principales :

- Quel est entre l'ischémie utérine, l'ischémie placentaire, ou la résistance du myomètre à la distension, le facteur essentiel pour l'augmentation de la pression sanguine dans la toxémie ?
- Est-ce un mécanisme neurogène ou humoral qui est responsable de cette hypertension ?
- Quel est le rôle exact des reins dans le développement de l'hypertension associée à l'ischémie utéro-placentaire ?

Les animaux d'expérimentation étaient des lapines gravides proches du terme, la pression artérielle de l'aorte abdominale était enregistrée au moyen d'une canule introduire par l'artère fémorale.

Dans la première partie de leurs expériences les auteurs ont cherché à obtenir une ischémie utéro-placentaire par compression manuelle d'une corne utérine ce qui entraînait une immédiate et considérable élévation tensionnelle, la pression artérielle revenait à la normale lorsque cette

compression cessait. Cette rapide augmentation de la pression sanguine suggérait un mécanisme réflexe. Après myélotomie ou anesthésie médullaire de ces mêmes lapines gravides, aucun changement dans la pression artérielle ne pouvait alors être produit par la compression des cornes utérines ; par contre, la néphrectomie bilatérale des animaux n'empêchait pas cette élévation tensionnelle. Il était donc raisonnable de penser que cette élévation de la pression sanguine était due à un réflexe nerveux.

La deuxième partie de ces travaux avait pour but de produire une ischémie utéro-placentaire prolongée en plaçant des sutures en "Z" dans l'utérus de lapines gravides, en regard d'une insertion placentaire. Cinq ou 10 minutes après avoir placé ces sutures la pression artérielle augmentait progressivement atteignant son maximum en 25 à 95 minutes. Les artériographies rénales qui furent faites avant et après avoir placé les sutures montraient une modification du réseau artériel : deux heures après l'intervention il existait une constriction des artères rénales principales, dix huit heures après, la constriction prédominait sur les artères périphériques et sur les artéριοles rénales. Ces artériographies apportaient la preuve de l'existence d'un agent vaso-constricteur et les auteurs pensaient qu'il s'agissait plus de l'action d'un facteur humoral que celle d'un réflexe nerveux. Les mêmes résultats en ce qui concerne l'élévation tensionnelle, pouvaient être obtenus chez des lapines gravides ayant subi préalablement une bi-néphrectomie, il était donc évident que si l'élévation tensionnelle était causée par une substance vaso-pressive, cette substance était d'origine extra-rénale. Si les sutures en "Z" étaient placées dans la paroi utérine en dehors de l'aire placentaire, aucune variation tensionnelle n'était notée ; l'ischémie placentaire, seule, paraissait donc responsable de la réaction hypertensive. Dans une dernière expérience les auteurs réussirent à produire une nette élévation de la pression sanguine chez une lapine non gravide à qui il avait été injecté du sang arté-

riel provenant d'une lapine gravide, bi-néphrectomisée, chez laquelle on avait obtenu une ischémie placentaire avec une suture en "Z" du placenta. Après avoir vérifié plusieurs fois ces expériences, les auteurs ont pu conclure qu'un agent hypertenseur humoral d'origine extra-rénale avait été transféré du premier au deuxième animal.

Ces expériences, par la brutalité de l'ischémie qu'elles produisent, s'éloignent trop des conditions de la physiopathologie humaine pour aboutir à des conclusions valables, elles apportent néanmoins des arguments en faveur du rôle de l'ischémie placentaire dans la sécrétion d'un facteur humoral vaso-constricteur et hypertenseur.

b) L'Ischémie Chronique

DOUGLAS et LANGFORD, (46), ont essayé de produire une ischémie utéro-placentaire chronique en enveloppant les cornes utérines de rates et de lapines non gravides avec une pellicule de cellophane ce qui limitait l'expansion utérine lors de la gestation. Pour ces auteurs, la présence, à l'autopsie des animaux, de résorptions foetales et de nécroses placentaires dans les cornes utérines, au niveau de l'enveloppe de cellophane chez 90 % des animaux rendait compte d'une ischémie utérine et placentaire. Mais cette expérience n'a pas réussi à reproduire un modèle de dysgravidie chez l'animal, les seules anomalies relevées ont été une élévation de la tension artérielle chez les rates et une protéinurie chez les lapines, signes qui apparurent d'une façon inattendue après la délivrance.

Il faut surtout insister sur les travaux de HODARI, HODGKINSON et Coll., (66, 69, 67), qui ont réalisé une ischémie utéro-placentaire progressive et chronique. De la même façon que GOLDBLATT, (55), avait créé une hypertension artérielle par sténose d'une artère rénale ils voulurent réaliser une réduction du débit sanguin dans l'utérus gravide. Mais, con-

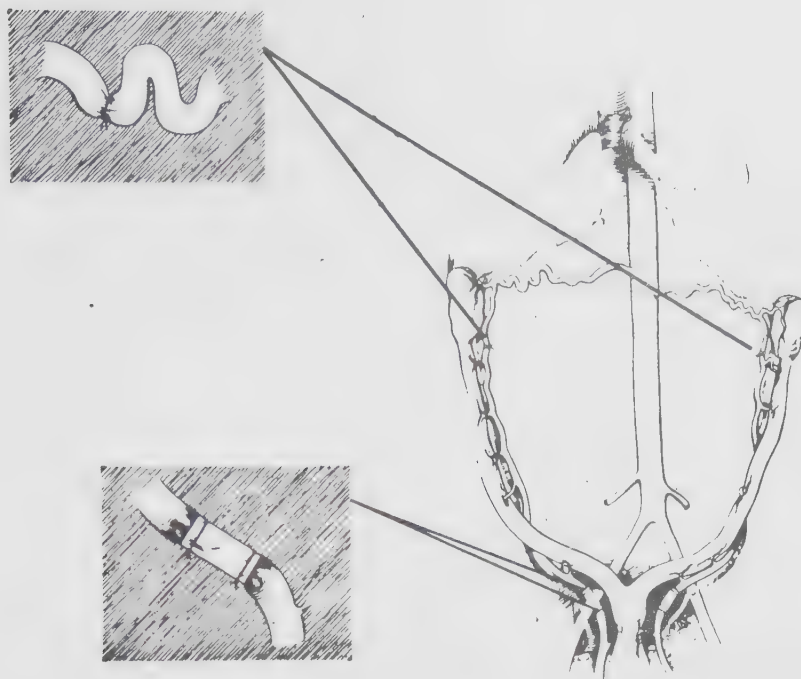


FIGURE 4 : Anatomie de la vascularisation pelvienne de la chienne. Vue antéro - postérieure

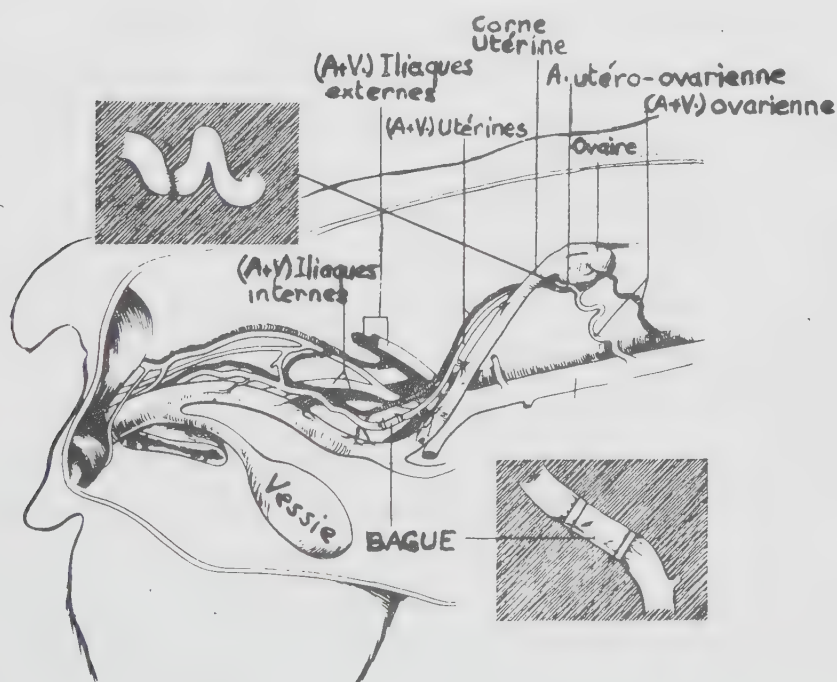


FIGURE 5 : Anatomie de la vascularisation pelvienne de la chienne. Vue latérale

trairement au clamp utilisé par GOLDBLATT, les bagues de téflon placées sur les artères utérines en dehors de la gestation, ne créaient pas de constriction mais pouvaient limiter l'augmentation de calibre des artères utérines chez les animaux gravides. Les auteurs utilisèrent des chiennes de race non pure et suivirent une technique rigoureuse pour placer les bagues de téflon (voir : figures 4 et 5), la petite artère utéro-ovarienne était ligaturée au niveau du pôle inférieur de l'ovaire, la majeure partie du sang arrivant à l'utérus venait donc des artères utérines. Des mesures de pression artérielle, de protéinurie, d'électrolytes sanguins furent régulièrement pratiquées chez des animaux gravides opérés et chez des animaux appartenant à des séries de contrôle. La pression artérielle restait normale chez les animaux ayant eu un "banding" de téflon sur leurs artères utérines, tant qu'ils ne furent pas gravides. Trois semaines après le début de la gestation, la tension artérielle s'élevait progressivement (l'augmentation pouvait aller jusqu'à 50 % de sa valeur initiale) et l'analyse de routine des urines montrait une protéinurie. Ni prise de poids excessive, ni oedèmes n'étaient notés mais l'équilibre électrolytique sanguin se caractérisait par une élévation de la natrémie. L'aldostéronurie était aussi significativement plus élevée chez les animaux hypertendus. Les artériographies faites après cathétérisme des artères utérines confirmaient une nette restriction de calibre des vaisseaux utérins chez ces chiennes. Chez presque tous les animaux l'hypertension artérielle et la protéinurie disparaissaient au maximum au bout d'un mois après la délivrance. Le taux de l'activité rénine plasmatique était anormalement élevé dans les veines utérines des chiennes gravides hypertendues, nettement supérieur à celui du sang périphérique alors que c'était l'inverse chez l'animal gravide normal.

Ces résultats étaient en faveur d'une production de rénine par l'unité utéro-foeto-placentaire, HODARI et HODGKINSON ont d'abord émis l'hypothèse d'une production de rénine par les reins du fœtus et du passage trans-placen-

taire de cette rénine foetale. Ils étayaient leur hypothèse à l'aide de plusieurs arguments :

- . ROBERTSON et Coll.. (127), avaient en effet démontré la présence de cellules "juxta-glomérulaires" dans le rein du fœtus.

- . Les reins des fœtus des chiennes gravides présentant une hypertension expérimentale avaient une concentration de rénine 23 à 26 fois supérieure à celle trouvée dans les reins d'autres fœtus de mères normotendues.

- . Le passage transplacentaire de la rénine, suggéré par son bas poids moléculaire, a été confirmé par les auteurs. L'injection de rénine "in utero" dans la veine ombilicale du fœtus entraînait une augmentation de la rénine plasmatique dans la veine utérine maternelle dans les 5 premières minutes, qui se maintenait durant 30 minutes.

HODARI et HODGKINSON avaient conclu que l'hypertension maternelle était due à l'hyperproduction de renine par les reins du fœtus sous l'effet de l'ischémie utérine chronique qui était donc le facteur initial, cette hypertension maternelle pouvait ainsi corriger le déficit du débit sanguin utérin.

On peut souligner les avantages techniques et les résultats de ces travaux expérimentaux :

- La réalisation de l'intervention avant la gestation supprime l'artefact constitué par le traumatisme de l'opération.

- Il s'agit d'une ischémie utérine réellement chronique ne se manifestant que lors de la gestation et qui est réversible.

- Dans cette toxémie expérimentale on retrouve hypertension et protéinurie, les oedèmes manquent, mais ils sont très difficiles à mettre en évidence chez les quadrupèdes.

Des objections peuvent aussi être faites à ces travaux très séduisants :

: Dans ces expériences les auteurs n'ont pas fait de mesures de débit sanguin utéro-placentaire nécessaires pour affirmer l'ischémie utérine.

: L'hypersécrétion de rénine par les reins foetaux ne peut expliquer la dysgravidie fréquemment rencontrée dans la môle hydatiforme où il n'existe pas de fœtus.

: On ne peut pas exclure actuellement l'existence d'une hyper-production de rénine dans l'utérus ou le placenta, HODARI et CARRETERO, (68), admettent d'ailleurs, dans une publication récente que l'utérus pourrait aussi produire de la rénine ou une substance "rénine-like".

: Enfin, les résultats avaient été controversés car ces expériences n'avaient pu être reproduites dans d'autres laboratoires, (144). Mais, CAVANAGH et Coll., (21), ont rapporté, en 1972, que des babouins chez lesquels on avait placé des "clips" sur les artères utérines, et dont les artères ovariennes avaient été liées développaient une hypertension artérielle et une protéinurie dans le troisième trimestre de la gestation.

B - LA DISTENSION UTERINE

SPIEGELBERG, (147), dans son livre d'obstétrique publié en 1878, fut probablement le premier obstétricien à soupçonner une relation entre la tension utérine excessive et la toxémie gravidique. Il suggérait que l'irritation du muscle utérin pouvait conduire à un vaso-spasme artériel rénal.

SOPHIAN, (140, 141, 142), et FRANKLIN, (52) ont démontré que la distension utérine chez des chattes et des lapines gravides entraîne une vaso-constriction et une ischémie au niveau du cortex rénal avec hypertension et rétention

chloruro-sodique. L'énervation des artères rénales supprime la possibilité de déclencher une ischémie rénale avec la même méthode. Pour les auteurs, tout ceci peut s'expliquer par la mise en jeu d'un déséquilibre nerveux et circulatoire commandé par une résistance anormale de l'utérus à la distension (réflexe utéro-rénal). En réponse à cette ischémie, des substances vaso-pressives seraient sécrétées par les reins et seraient responsables du développement et de la persistance de l'hypertension artérielle.

GYÖNGYÖSSY et KELENTEY, (62), ont produit une hypertension chez des chattes gravides en distendant l'utérus au moyen de ballons introduits dans les cornes utérines. Ils ont également pu transférer une substance vaso-pressive d'une de ces chattes hypertendues à un chat qui présenta une élévation tensionnelle. Mais ces dernières expériences n'ayant pas été exécutées chez des animaux de contrôle bi-néphrectomisés il semble difficile de conclure que ces agents vaso-presseurs sont d'origine rénale. BERGER et CAVANAGH, (10), d'ailleurs, ont démontré dans la première partie de leurs expériences, que la bi-néphrectomie n'empêchait pas l'élévation tensionnelle produite par la compression des cornes utérines de lapines gravides.

MURESAN et ZEHAU, (110), ont ensuite repris l'étude des effets du "réflexe utéro-rénal" sur la fonction rénale de chiennes gravides et non gravides. La distension utérine était obtenue à l'aide d'une solution de sérum physiologique injectée dans l'utérus, elle produisait une remarquable diminution du débit rénal plasmatique et une diminution moindre de la filtration glomérulaire chez les animaux en état de gestation. Chez les animaux non gravides, il n'y avait pas de différences significatives.

La distension utérine réalisée expérimentalement semble donc entraîner des perturbations dans le fonctionnement du rein mais les méthodes utilisées pour augmenter le volume

intra-utérin sont peu comparables à la surdistension utérine qui peut exister dans certaines grossesses humaines.

C - LES COAGULOPATHIES EXPERIMENTALES

Il y a plus de 20 ans, SCHNEIDER, (132, 133, 134), essayait déjà de déclencher une toxémie expérimentale chez des animaux gravides par injection de thromboplastine. Il observait des lésions de micro-coagulation dans tous les capillaires de l'organisme, et parfois un syndrome d'incoagulabilité. Un traumatisme placentaire pouvait produire ces mêmes lésions chez la lapine. Ces constatations faisaient évoquer à l'auteur la possibilité d'une libération de thromboplastine à partir d'une lésion placentaire entraînant un processus de thrombose intra-vasculaire au niveau du placenta puis aussi dans toute la circulation maternelle.

VASSALI, SIMON et ROUILLER, (159), ont pu reproduire, en perfusant de la thromboplastine à des lapines, des lésions glomérulaires qui se rapprochaient, à l'examen en microscopie électronique, de la glomérulopathie dysgravidique observée chez la femme enceinte.

WARDLE et WRIGTH, (160), en faisant des sutures dans l'utérus, au niveau de l'aire placentaire, chez des lapines gravides selon la même méthode que BERGER et CAVANAGH, (10), ont produit chez ces animaux des syndromes allant de l'hématome rétro-placentaire avec choc, à la toxémie avec une légère hypertension et une protéinurie. Les auteurs ont pu démontrer à l'aide de fibrinogène marqué à l'iode radioactif, qu'il en résultait des dépôts de fibrine dans les poumons, le foie et les reins. Quand les animaux recevaient un inhibiteur des activateurs de la fibrinolyse (acide epsilon-amino-caproïque), ils mouraient, soit à la suite d'un coeur pulmonaire aigu, soit à la suite d'une nécrose corticale des reins.

L'étude anatomo-pathologique rénale, dans les cas de toxémie, ne révélait pas de lésions glomérulaires mais seulement une dégénérescence vacuolaire des tubules et, de ce fait, ces syndromes expérimentaux n'étaient pas directement comparables à la dysgravidie humaine.

Ces données expérimentales donnent plus de poids à l'hypothèse selon laquelle un mécanisme très lent de coagulation intra-vasculaire induit probablement par l'entrée dans la circulation maternelle de thromboplastine placentaire, pourrait être responsable des lésions rénales de la toxémie.

D - LES TOXEMIES GRAVIDIQUES EXPERIMENTALES DIETETIQUES

a) Les Régimes Toxiques

LANGFORD et DOUGLAS, (47), puis ARHELGER et Coll. (3), ont produit une dysgravidie expérimentale en administrant de l'acétate de désoxy-corticostérone (D.O.C.A.) et un régime riche en sel à des rates gravides néphrectomisées unilatéralement jusqu'à ce que se développe une hypertension. Dans l'étude de ARHELGER plusieurs animaux mirent bas, certains furent tués 2 jours avant la date présumée de la délivrance et les autres 2 semaines après la délivrance. Il constata que l'hypertension artérielle et la protéinurie étaient significativement plus élevées chez les animaux gravides que chez les rates traitées de la même manière mais qui n'étaient pas en état de gestation. L'examen des reins en microscopie électronique montrait que les capillaires des glomérules rénaux avaient leurs lumières très réduites à cause de l'hypertrophie des cellules endothéliales et mésangiales et qu'il existait de larges dépôts de matériel dense qui présentaient une structure fibrillaire dont la périodicité était celle de la fibrine. De telles lésions sont comparables à celles observées dans la dysgravidie, mais par cette même méthode, on

obtient aussi des hypertensions artérielles chez des animaux non gravides, la gestation ne faisant qu'aggraver les symptômes cliniques et les lésions rénales. Ces expériences présentent l'intérêt de fournir un modèle expérimental de dysgravidie, facile à réaliser et qui peut être utile pour d'autres investigations et elles montrent qu'une lésion rénale pré-existante réduisant la capacité fonctionnelle de cet organe favorise pendant la gestation la survenue du syndrome toxémique.

MAC KAY et Coll., (92, 93, 94), ont démontré qu'un régime pauvre en vitamine E et riche en acides gras poly-insaturés partiellement peroxydés provoquait chez des rates gravides proches du terme une réaction généralisée de SHWARTZMAN caractérisée par des manifestations cliniques et surtout par des manifestations anatomo-pathologiques très semblables à celles qui s'observent dans la pré-éclampsie et l'éclampsie humaine. L'action toxique de ce régime serait due à la libération de lipides peroxydiques qui bloquent les mécanismes cellulaires d'oxydation. Cette diététique ne provoque cette réaction de SHWARTZMAN que chez des animaux gravides ; dans un premier stade le placenta est lésé, l'auteur pense que le régime toxique altère le métabolisme du trophoblaste ce qui aboutit à sa dégénérescence. Ceci explique les thromboses vasculaires et la production de congestions et d'infarctus d'abord localisés ; avec une action plus prolongée de ce régime plusieurs régions du trophoblaste sont touchées par ce même processus. La libération par le placenta d'un facteur favorisant la coagulation conduit à la thrombose des veines déciduales et parfois à la thrombose des veines utérines ce qui cause la congestion du placenta, des hémorragies dans la caduque basale et la cavité utérine, parfois le décollement prématuré du placenta et la mort foetale intra-utérine. Une émission supplémentaire de cet agent favorisant la coagulation dans la circulation générale aboutit à la réaction généralisée de SHWARTZMAN chez des animaux "préparés" à cette réaction par la gestation. L'auteur avait conclu que ce modèle expérimental de toxémie présentait une analogie avec les dysgravidies humaines où la dégénérescence du trophoblaste

syncytial et les thromboses des vaisseaux maternels représenteraient les lésions les plus précoces observées. Notons ici que GUALANDI et FLAMIGNI, (60), ont voulu évaluer l'intensité du processus de libération des lipides peroxydiques à partir des érythrocytes et du tissu placentaire "in vitro" chez des femmes gravides présentant une gestose du 3ème trimestre. Entre les femmes gravides saines et les gestosiques, il n'a pas été mis en évidence d'appréciables différences dans la production de lipo-peroxydes "in vitro" de la part des hématies. Par contre, les placentas des femmes pré-éclamp-tiques et éclamp-tiques produisent une quantité de lipo-peroxydes qui dépasse d'environ le double (ce qui est statistiquement significatif) celle produite par les placentas de femmes gravides saines.

En donnant à des lapins une quantité de progestérone équivalente à celle produite par une femme enceinte proche du terme, HORROBIN et LLOYD, (70), ont provoqué une élévation de la pression artérielle de ces animaux. L'action hypertensive de la progestérone était paradoxalement très diminuée en donnant comme boisson aux animaux une solution de chlorure de sodium à 1 %, au lieu d'eau pure. Une partie au moins de l'élévation de pression artérielle pourrait être due à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone par la progestérone qui entraîne une perte de sodium. Ces expériences qui s'éloignent du cadre des toxémies gravidiques expérimentales ont apporté des résultats qui sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle des taux anormalement hauts de progestérone, dès le début de la grossesse, pourraient être le facteur déclenchant de l'hypertension gravidique (sans en assurer nécessairement la pérennité). Pour ces auteurs, cela pourrait corroborer les travaux de GORDON et Coll., (58), qui démontrèrent que les femmes ayant des taux élevés de rénine plasmatique précocément au cours de la grossesse étaient plus susceptibles de développer une dysgravidie. Ces expériences donnent aussi une explication théorique aux constatations troublantes de ROBINSON, (128). Dans une série de plus de

2000 femmes enceintes, ROBINSON prescrivait à ses patientes lors de leur 1ère visite pré-natale, soit la prise d'un régime très salé pour la moitié d'entre elles, ou soit un régime désodé pour l'autre moitié. Le résultat fut assez surprenant, contre toute attente, l'auteur montra que les dysgravidies et la mortalité péri-natale était moitié moindres chez les femmes ayant eu un régime riche en sel que chez celles qui avaient eu un régime désodé. Cette étude de ROBINSON n'a jamais été acceptée ni reprise.

b) Les Restrictions d'Apport Alimentaire

Il avait été suggéré que le déficit en protéines dans l'apport alimentaire pouvait être à l'origine du taux élevé des dysgravidies humaines dans certains groupes à bas niveau socio-économique, (4). Des études chez le rat avaient montré qu'un apport protidique réduit durant la gestation entraînait une hypotrophie foetale, (167). ROBERTS et Coll., (126), ont étudié les conséquences de la restriction protidique chez 68 guenons dont 43 devinrent gravides. Ils ne réussirent pas à produire des dysgravidies chez ces animaux, même dans les cas de déficience sévère en protides, ils notèrent cependant dans ces cas une protéinurie.

Il faut citer ici la "dysgravidie" que l'on peut induire expérimentalement chez la brebis, (115, 51), en favorisant une prise de poids excessive au début de la gestation puis ensuite en effectuant une restriction alimentaire et un changement dans l'environnement de l'animal, (en changeant, par exemple, l'animal de bergerie durant les dernières semaines de la gestation). La brebis présente dans cette maladie une protéinurie, une azotémie, des troubles visuels et parfois des convulsions, mais la pression artérielle ne s'élève pas, ce qui constitue une différence importante entre la toxémie chez les ovins et la dysgravidie humaine. Les causes exactes de cette pré-éclampsie survenant chez la brebis

n'ont pas encore été bien élucidées, mais si cette maladie était seulement due aux stress imposés à l'animal, ce serait alors un exemple de maladie psycho-somatique.

Les restrictions alimentaires, et notamment la restriction protidique, ne semblent donc pas à elles seules capables d'entraîner des dysgravidies.

E - L'IMMUNISATION

SEEGAL et LOEB, (135), ont produit des glomérulonéphrites chez la rate par injections d'anticorps anti-placentaires, mais cette glomérulonéphrite immunologique s'éloigne trop de la glomérulopathie dysgravidique (qui ne comporte que très occasionnellement des dépôts de gamma-globuline) pour être comparable.

LAMBOTTE, (84), a démontré qu'il était possible d'immuniser des lapines gravides contre leur propre liquide amniotique. Le sérum de ces lapines immunisées contenait des anticorps précipitant l'alpha 1 globuline spécifique à ce liquide et fixant le complément en présence de liquide amniotique autologue. Des anticorps similaires pouvaient être mis en évidence, à des taux inférieurs, dans le sérum de lapines gravides témoins démontrant ainsi la possibilité d'une iso-immunisation spontanée. Dans les grossesses postérieures à une iso-immunisation anti-liquide amniotique il existait chez la lapine une importante mortalité foetale, mais cette toxicité ne s'observait qu'en présence d'une réaction anamnesticque provoquée en injectant du liquide amniotique à ces lapines gravides. L'examen de prélèvements placentaires peu de temps après une injection d'anticorps anti-liquide amniotique montrait une réaction tissulaire se caractérisant par la présence de thrombose vasculaire, de nécrose, d'exsudation et d'hémorragie. Ces lésions tissulaires se rapprochaient de celles observées dans le "phénomène d'ARTHUS", cette réaction immu-

nologique devait être considérée comme essentiellement locale car le dépôt de matériel ayant l'antigénicité du fibrinogène ne pouvait être démontré qu'au niveau des vaisseaux placentaires. Le système orthosympathique était stimulé au cours de cette iso-immunisation, cette hyperactivité neuro-végétative pourrait exciter les récepteurs adrénergiques moteurs et vasculaires de l'utérus créant une vaso-constriction utéro-placentaire qui aggraverait la souffrance foetale due aux lésions tissulaires d'origine immunologique.

L'immunisation expérimentale n'a donc pas pu reproduire, jusqu'alors, des dysgravidies chez l'animal. Pour LAMBOTTE, l'iso-immunisation existe dans l'espèce humaine et est mise en évidence dans les dysgravidies, mais il n'est pas encore possible de préciser le rôle qu'elle joue dans la genèse et l'évolution de cette maladie. Si l'on admet cependant une étiologie d'ordre immunologique pour la dysgravidie, il faudrait expliquer pour quelle raison la toxémie gravidique ne réapparaît dans les grossesses ultérieures que dans 20 % des cas alors que la mère serait déjà sensibilisée. Toutefois, ces dysgravidies récidivantes se caractérisent par la fréquence avec laquelle elles tuent le fœtus alors qu'elles ne donnent pas lieu à de graves accidents maternels, (105).

CONCLUSIONS

Ces travaux expérimentaux ont permis d'apprécier la valeur de certaines hypothèses pathogéniques élaborées à partir des données cliniques et paracliniques. Certaines constatations méritent d'être rappelées :

- Le rôle de l'ischémie placentaire dans la sécrétion d'un facteur vaso-constricteur et hypertenseur a été mis en évidence.

- L'ischémie utéro-placentaire chronique obtenue chez l'animal, en limitant l'augmentation de calibre des artères utérines lors de la gestation, reproduit une dysgravidie expérimentale réversible dans laquelle on retrouve hypertension et protéinurie. Le rôle du fœtus dans l'hyperproduction de rénine et donc dans l'hypertension maternelle reste à préciser.

- La surdistension utérine semble modifier le fonctionnement du rein, mais les modalités de cette action sont peu connues. ("réflexe utéro-rénal").

- Des lésions placentaires pourraient libérer des facteurs de la coagulation (thromboplastine) et entraîner un mécanisme très lent de coagulation intra-vasculaire qui est probablement responsable des lésions rénales dans la dysgravidie.

- Des toxémies expérimentales peuvent être produites par des régimes alimentaires toxiques. La restriction protidique ne peut, à elle seule, entraîner une dysgravidie.

- Certaines réactions immunologiques dues à l'antigénicité de l'œuf pourraient être parfois génératrices de lésions placentaires.

On doit cependant faire quelques réserves à l'égard de ces résultats expérimentaux :

. Il est rare que le trépied symptomatique soit retrouvé dans ces toxémies expérimentales, et la glomérulopathie dysgravidique, seul élément de certitude, n'est que rarement reproduite ou recherchée.

. La valeur de l'extrapolation à l'homme des données expérimentales trouvées chez l'animal se pose toujours d'autant plus que la dysgravidie ne paraît pas exister, spontanément, chez la plupart des animaux. Les rares "syndrome toxémiques" que l'on peut observer dans certaines espèces ne sont d'ailleurs pas rigoureusement comparables à la dysgravidie humaine.

III - CONCEPTIONS ACTUELLES

SYNTHESE

Nous présenterons tout d'abord les théories les plus récentes exprimées par 2 auteurs, puis nous exposerons notre opinion qui a pu s'élaborer au cours de nos lectures.

CONCEPTIONS ACTUELLES

SIMS, (139), tenant compte des données expérimentales et cliniques actuelles a proposé une théorie. La dysgravidie, pour lui, ne peut avoir une origine unique ; d'autre part, la grossesse représenterait un "etat potentiel d'équilibre instable". Les mécanismes contribuant à donner le syndrome toxémique sont représentés dans le Tableau 3. Dans la première colonne sont placées les modifications de la physiologie qui s'observent dans la grossesse normale, et si un des facteurs cités dans la deuxième colonne vient troubler l'équilibre, il se crée des désordres pouvant aboutir à la dysgravidie, (troisième colonne).

SPEROFF, (144), a d'abord exposé une théorie qui ressemblait d'ailleurs à la précédente (Figure 6). Selon lui, c'est l'ischémie utéro-placentaire qui stimulerait la production de rénine dans le compartiment utéro-placentaire et foetal. L'angiotensine II résultant de l'activité de la rénine agirait sur la sécrétion d'aldostérone et sur le rein, en produisant un vaso-spasme qui causerait des lésions d'ischémie dans cet organe. Ces lésions seraient à l'origine de l'altération fonctionnelle rénale qui se traduit par une diminution du flux sanguin et de la filtration glomérulaire. Dans l'explication des lésions rénales, l'ischémie utéro-placentaire interviendrait aussi en provoquant une dégénérescence du trophoblaste à partir de laquelle il existerait une

EQUILIBRE INITIAL	FACTEURS INTERCURRENTS	RESULTATS
<u>UTERUS ET PLACENTA</u> - Augmentation du débit sanguin - ↗ De la M.A.O. - ↗ De la progestérone placentaire	- Diminution du débit sanguin utéro-placentaire due à • Effets mécaniques, • Maladie vasculaire, • Possibilité d'une réaction immunologique de rejet du placenta	- Ischémie utérine - dégénérescence du trophoblaste - ↘ M.A.O. et ↘ de l'inactivation des amines pressives - ↗ Rénine placentaire et foetale, - ↘ de la progestérone
<u>APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE ET RENAL</u> ↗ Volume sanguin - Système R.A.A. : • ↗ Rénine et substrat • ↗ Angiotensine II et angiotensinase - Mécanismes de la coagulation : • ↗ Activité fibrinolytique • ↗ Agglutination plaquettaire • ↗ Coagulabilité - Effets de l'orthostatisme REIN • ↗ Débit sanguin rénal • ↗ Filtration glomérulaire	- Réactions immunologiques associées avec : • Incompatibilité rhésus • Diabète • "collagénoses" - Infections intercurrentes - Antécédents maladies hypertensives et vasculaires - Antécédents d'affections rénales - Infection appareil urinaire	- Substrat rénine normal mais activité rénine inappropriée (?) - ↗ Sensibilité à l'angiotensine II et aux agents vaso-presseurs - Coagulation intravasculaire - Agrégats de fibrine entraînant des lésions vasculaires disséminées et des lésions rénales - Lésions glomérulaires <u>PROTEINURIE</u>
<u>RESULTAT FINAL</u> Diminution de la réactivité vasculaire		<u>RESULTAT FINAL</u> - Rétention de sodium et hypervolémie - <u>Oedèmes</u> - ↗ De la réactivité vasculaire et <u>hypertension</u>

TABLEAU III (d'après SIMS, (139))

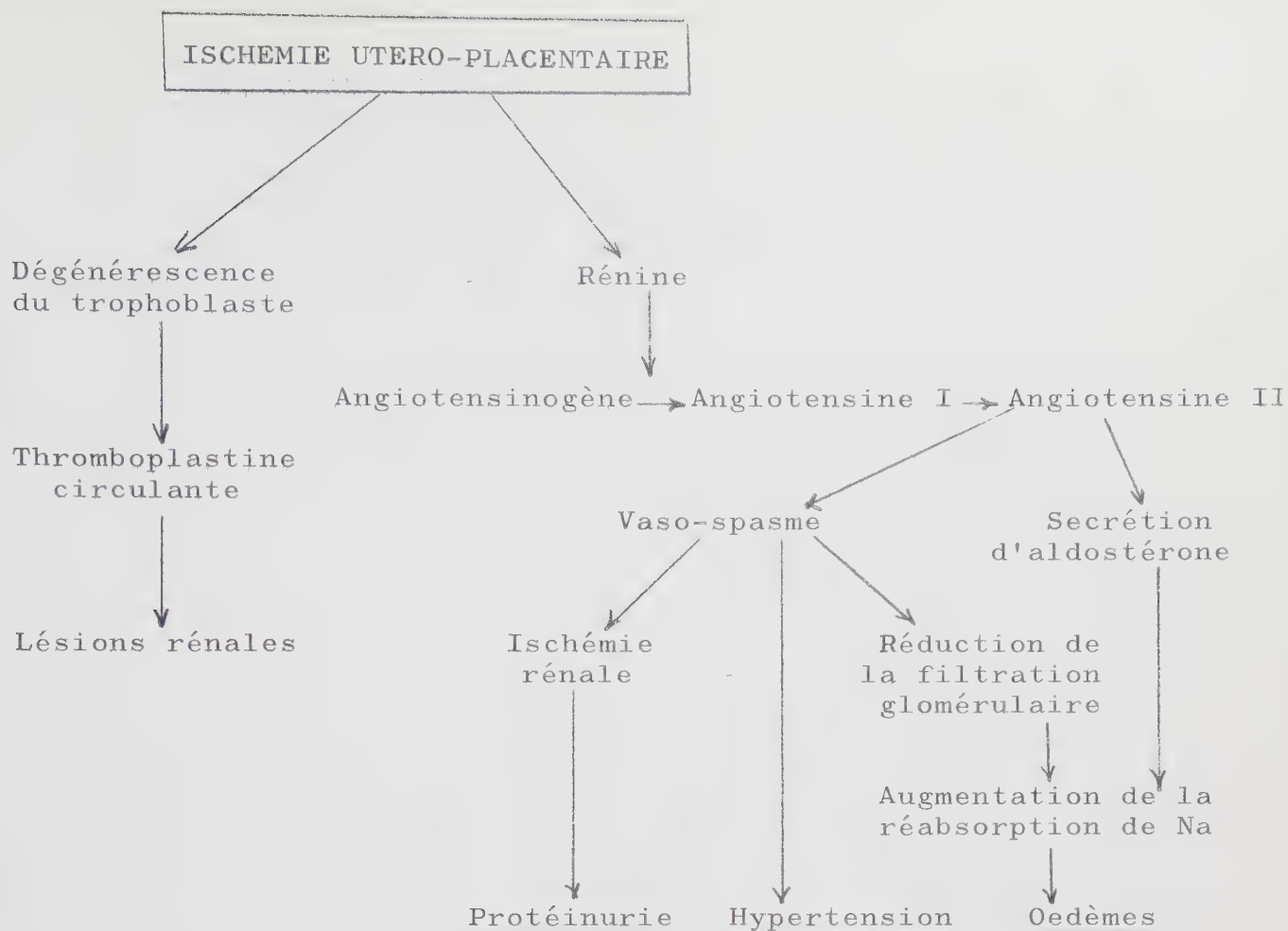


Figure 6

(d'après SPEROFF, (144))

Etio-pathogénie des dysgravidies

libération de thromboplastine. Tout ceci expliquerait l'hypertension et la protéinurie ; les oedèmes seraient la conséquence de la diminution du sodium filtré et de l'augmentation de sa réabsorption en partie due à l'hyperproduction d'aldostérone.

Ce même auteur, (145, 146), dernièrement, a suggéré une possible intervention des prostaglandines dans l'étiopathogénie de la dysgravidie. Au début de cette maladie, si l'on admet l'hypothèse d'une ischémie utéro-placentaire, l'augmentation des résistances périphériques dans la circulation maternelle due à l'accroissement de l'activité de l'angiotensine provoque une élévation tensionnelle qui corrige le déficit d'apport sanguin à l'utérus et au placenta. Les prostaglandines A (PG A) qui seraient produites par le trophoblaste en réponse à l'accroissement du taux d'angiotensine, pourraient être responsables du maintien de la réduction de la résistance vasculaire à travers les vaisseaux de l'utérus et du placenta. Le développement de la toxémie pourrait correspondre à un défaut de production de ce facteur hypotenseur que constitue les PGA ou à une diminution de réponse de ces prostaglandines aussi bien dans le trophoblaste qu'au niveau du rein, comme nous l'avons déjà vu. L'intérêt d'une éventuelle responsabilité des prostaglandines dans l'étiologie de la dysgravidie serait de donner un espoir thérapeutique dans l'utilisation de ces substances, spécialement des PGA qui ont déjà été utilisées avec succès dans l'hypertension artérielle essentielle.

Ces théories ont l'intérêt de fournir des hypothèses de travail, mais nous exprimons une certaine méfiance à l'égard de ces schémas explicatifs bien simples et bien pratiques, mais sans doute partiellement faux.

ESSAI DE SYNTHÈSE

L'interprétation des données cliniques que nous avons exposées est difficile si l'on tient compte des critères de classification de la maladie qui sont souvent variables. Les données biologiques peuvent aussi être critiquées car les méthodes de dosage, les techniques de mesure ne sont pas toujours très précises ou le nombre de cas est parfois insuffisant. Pour les données expérimentales, là aussi les méthodes et les techniques ne sont pas toujours valables.

Nous allons cependant faire une tentative de synthèse en prenant bien la précaution de dire qu'il ne s'agit là que de notre opinion.

A la lumière de nos connaissances actuelles, il est peu probable que la dysgravidie ait une cause unique. La plupart des causes favorisantes connues en clinique, ainsi que les méthodes employées pour obtenir des toxémies expérimentales, nous paraissent cependant agir en provoquant une ischémie utéro-placentaire. Mais la filiation des événements est très discutée, (161, 34, 143, 13, 162).

- Est-ce la coagulation intra-vasculaire qui est la cause de l'ischémie placentaire et des lésions rénales qu'elles-mêmes provoqueraient l'hypertension artérielle ? Il faudrait alors déterminer la cause de cette coagulation intra-vasculaire ; la diminution de l'activité fibrinolytique du plasma décrite par certains auteurs ne semble pas encore faire l'unanimité.

- Ou bien alors est-ce l'ischémie placentaire qui serait responsable de la mise en jeu des mécanismes hypertenseurs et aussi de la coagulation intra-vasculaire ?

Cette ischémie placentaire qui représente le trait d'union entre tous les facteurs étio-pathogéniques que nous connaissons nous semble être plutôt la cause de la dysgravidie qu'une conséquence de la maladie. S'il en est ainsi, des études prospectives faites sur de grandes séries de femmes enceintes pourront peut-être mettre en évidence une diminution du débit sanguin utéro-placentaire, infra-clinique, tôt au cours de la grossesse. GANT et Coll., (54), ont démontré, en étudiant la clearance métabolique du sulfate de déhydro-épi-androstérone, qu'il existait une diminution de la clearance de cette substance 3 ou 4 semaines avant le développement des symptômes cliniques de la dysgravidie. Mais cette méthode n'a, bien sûr, qu'une valeur très relative en ce qui concerne l'appréciation du débit sanguin utéro-placentaire.

En partant de cette hypothèse de travail nous essaierons d'envisager quelques facteurs favorisant l'ischémie utéro-placentaire, en sachant bien que nous ne pouvons énumérer ou peut-être même pas concevoir tous les éléments susceptibles de désorganiser l'équilibre physiologique caractéristique de la grossesse normale. Puis nous nous intéresserons aux conséquences de cette ischémie.

Les Causes de cette Ischémie Utéro-Placentaire

Ces causes peuvent avoir une origine maternelle ou ovulaire.

- Origine Maternelle

Un certain nombre de facteurs ou d'affections maternels sont susceptibles de provoquer un défaut d'apport sanguin à l'utérus. Chez la primipare, par exemple, l'absence d'expansion antérieure de l'utérus et de ses vaisseaux est un facteur d'ischémie. Il peut s'agir de l'artériosclérose due à une hypertension artérielle permanente, à un diabète, ou à

certains troubles métaboliques qui prédisposent aux lésions "d'athéromatose" des artères utéro-placentaires. Les malformations vasculaires, surtout les malformations congénitales de l'aorte terminale sont, à l'évidence, un facteur d'ischémie. Il ne faut pas oublier aussi le rôle indéniable de l'hérédité vasculaire maternelle.

- Origine Ovulaire

Les grossesses gémellaires, les hydramnios agiraient en entraînant une ischémie relative, mécanique, due à la surdistension utérine. Certaines réactions immunologiques à point de départ ovulaire pourraient provoquer une thrombose des vaisseaux placentaires et être génératrice d'un défaut d'apport sanguin au placenta. La môle hydatiforme, où la dysgravidie complique la grossesse dans 25 % des cas, réalise, selon certains auteurs, (122), une "ischémie villositaire quasi-expérimentale".

Conséquences de cette Ischémie Utéro-Placentaire

L'ischémie, une fois installée, qu'elle soit d'ailleurs à l'origine de l'affection ou un simple chaînon pathogénique intermédiaire, déclencherait une série de réactions, principalement à partir des lésions placentaires ischémiques, dont l'ordre nous est inconnu.

. Réactions sécrétoires avec une libération de substances vaso-constrictives comme la rénine qui peut être aussi bien d'origine maternelle (utérus, placenta et rein) que fœtale (rein). Il peut se produire aussi une insuffisance de sécrétion d'une substance anti-hypertensive qui correspondrait au défaut de production de prostaglandines dans le trophoblaste et au niveau du rein ou également au déficit de mono-amino-oxydase du placenta.

. La place des réactions réflexes (réflexe utéro-rénal) est mal précisée.

. Et surtout le déclenchement d'un processus de micro-coagulation d'abord au niveau du placenta et qui pourrait ensuite se généraliser à toute la circulation maternelle et qui provoquerait les lésions rénales, (les lésions de la toxémie ne sont pas, en effet, explicables par la seule action du vaso-spasme). Le rein, qui peut être considéré, d'une certaine manière, comme un "organe balai", phagocyterait cette fibrine circulante, ce qui expliquerait l'hypertrophie endothéliale et mésangiale ainsi que les dépôts de fibrine dans le glomérule, il s'ensuivrait une altération fonctionnelle du rein. Si ce processus s'aggravait brusquement il pourrait survenir une coagulation généralisée qui se traduirait par la crise d'éclampsie.

Mais le résultat de toutes ces perturbations sera, de toute manière, identique sur le plan symptomatique : on retrouvera toujours les oedèmes, l'hypertension artérielle et la protéinurie. Ces symptômes, qui sont ceux que l'on peut déceler avec nos moyens d'investigation actuels, semblent surtout refléter le dysfonctionnement rénal. Il est probable qu'ils ne représentent qu'un des éléments sémiologiques correspondant au dérèglement de tout ce "complexe gravidique". L'incidence de la maladie sur le fœtus ne semble pas être spécifique, seule la conséquence est évidente : c'est l'hypotrophie fœtale qui rend compte de l'ischémie utéro-placentaire et du défaut d'apport nutritif.

Ainsi, la dysgravidie pourrait être due à l'ischémie utéro-placentaire et fœtale qui entraînerait une première réponse compensatrice du "système rénine-angiotensine-aldo-stérone-prostaglandine", puis ensuite une réponse aberrante de ce système dans un organisme où la réactivité vasculaire aux substances vaso-pressives serait très élevée. Cette ischémie aboutirait aussi à la dégénérescence du tissu trophoblas-

tique et à la libération de thromboplastine. Un élément héréditaire doit intervenir pour expliquer que toutes les patientes dans des conditions similaires ne réagissent pas de la même manière.

- oOo -

CONCLUSION

Nous avons donc essayé de faire le tour des connaissances actuelles et d'émettre quelques propositions. Mais au terme de ce travail nous éprouvons une impression d'inachèvement car le *primum movens*, le dérèglement initial de l'équilibre gravidique qui aboutit à la dysgravidie n'est pas encore bien perçu.

Certes, beaucoup de données sont maintenant acquises et il n'est peut-être plus juste de dire que la dysgravidie est "la maladie de l'hypothèse". Mais comme le disait PIGEAUD, (119), la grossesse correspond à un ensemble architectural infiniment complexe fait d'édifications placentaires et fœtales qui s'associent avec les modifications physiologiques de l'organisme maternel. Il est très difficile d'imaginer tous les éléments susceptibles d'attaquer cet édifice gravidique, mais il semble maintenant logique d'adopter un "concept multi-factoriel" de l'étiopathogénie de cette maladie.

Tant que cette pathogénie ne sera pas complètement connue, la thérapeutique restera un peu du domaine de l'empirisme. Le traitement prophylactique, qui est actuellement le meilleur, demande pour sa mise en oeuvre, un dépistage précoce de la maladie. Un interrogatoire bien conduit doit comprendre, lors des premières consultations prénatales, la recherche d'une notion "d'hérédité vasculaire", ce qui permettra, si l'on relève de tels antécédents, de craindre une prédisposition particulière à la dysgravidie et d'en exercer la prophylaxie. Il faut espérer que dans un avenir proche des examens paracliniques simples pourront aussi nous aider à déceler cette affection, tôt au cours de la grossesse. Quant au traitement curatif, surtout en ce qui concerne l'amélioration du pronostic fœtal, les espoirs vont dans les thérapeutiques visant à favoriser la circulation utéro-

placentaire. Mais, à notre connaissance, aucune médication n'a encore fait la preuve de son efficacité.

Il est quand même consolant de constater qu'une bonne surveillance et de simples prescriptions hygiéno-diététiques suffisent, en général, à empêcher l'apparition de cette affection.

- oOo -

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACOSTA-SISON H. -
The relation-ship of hydatiform mole to pre-eclampsia and eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1956, 71, 1279-1282.
- 2 - ACOSTA-SISON H. -
Etiology of pre-eclampsia. Eclampsia and the role of hydatiform mole.
Obstet. Gynec., 1957, 9, 233-236.
- 3 - ARHELGER R.B. - DOUGLAS B.H. - LANGFORD H.G. -
Experimental toxemia of pregnancy.
Arch. Path., 1967, 84, 393-404.
- 4 - ARNELL R.E. and GUERRIERO W.F. -
Nutritional edema in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1942, 43, 467-483.
- 5 - ASSALI N.S. et Coll. -
Systemic and regional hemodynamic alterations in toxemia.
Circulation, 1964, Vol. XXIX and XXX, supplément 2, 53-62.
- 6 - BAR et COMMANDEUR -
Bibliographie. A. BRINDEAU - M. METZGER et R. VAUDESCAL.
Toxémie gravidique in "la pratique de l'art des accouchements".
Tome II, p. 228, Vigots Editeurs - Paris, 1927.
- 7 - BEKER J.C. -
The effects of pregnancy on blood circulation in their relation to so-called toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1929, 18, 368-374.
- 8 - BEKER J.C. -
Aetiology of eclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1948, 55, 756-765.
- 9 - BERGER et Coll. -
Über des toxische prinzip in der placenta bei eklampsie.
Gynaecologia., 1962, 154, 14-28.
- 10 - BERGER M. - CAVANAGH D. -
Toxemia of pregnancy. The hypertensive effect of acute experimental placental ischemia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1963, 87, 293-305.
- 11 - BERNHART F. -
Geschichte, wesen und Behandlung der Eklampsie.
Wien. Klin. Wochenschr., 1939, 52, 1009-1036.

- 12 - BONNAR J. et Coll. -
Plasma renin concentration in american negro women
hypertensive disease of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 1966, 73, 418-420.
- 13 - BONNAR J. - MAC NICOL G.P. - DOUGLAS A.S. -
Coagulation and fibrinolytic systems in pre-eclampsia
and eclampsia.
Brit. Med. J., 1971, 2, 12-16.
- 14 - BRET A.J. - GREPINET -
Maladies du chorion.
E.M.C. Obstétrique, 1967,
- 15 - BROSENS I. -
Les artérioles spiralées de la caduque basale dans
les complications hypertensives de la grossesse.
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstét., 1963, 33, 61-71.
- 16 - BROWN J.J. et Coll. -
Plasma renin concentration in hypertensive disease
of pregnancy.
Lancet, 1965, 1, 7424, 1219-1220.
- 17 - BROWN J.J. et Coll. -
Plasma-renin concentration in the hypertensive disease
of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 1966, 73, 410-417.
- 18 - BROWNE M.C. - VEALL N. -
The maternal placental blood flow in normotensive and
hypertensive women.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1953, 60, 141-147.
- 19 - BRUST A.A. - ASSALI N.S. - FERRIS E.B. -
Evaluation of neurogenic and humoral factors in blood
pressure maintenance in normal and toxemic pregnancy
using tetraethylammonium chloride.
J. Clin. Invest., 1948, 27, 717-726.
- 20 - CADERAS DE KERLEAU J. - DURAND G. -
Considérations sur les dysgravidies tardives.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Franç., 1964, 3, 334-336.
- 21 - CAVANAGH D. - RAO P.S. - TUNG K. - GASTON L.W. -
Toxemia of pregnancy. The development of an experimen-
tal model in the primate.
Obst. Gynec., 1972, 39, 637-638.

22 - CESSION G. -

Dosage de l'activité plasmatique dans le cycle menstruel, la grossesse normale et la dysgravidie du 3ème trimestre de la gestation.
Bull. Soc. Roy. Belg. Gynec. Obstet., 1967, 37, 287-294.

23 - CESSION G. -

Sur l'élimination urinaire des catécholamines et de leurs métabolites au cours de la dysgravidie du 3ème trimestre de la gestation.
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet., 1966, 36, 197-216.

24 - CHARVET Y. - MANUEL Y. - DELARBRE E. -

Etude électrophorétique des urines des femmes enceintes présentant une protéinurie.
J. Med. de Lyon, Fév. 1963, 215-224.

25 - CHAUDHURI S.K. -

Role of nutrition in the etiology of toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 110, 46-48.

26 - CHAUDHURI S.K. et Coll. -

Relationship between toxemia of pregnancy and thiamine deficiency.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 1969, 76, 123-126.

27 - CHESLEY L.C. -

Toxemia of pregnancy. Historical development.
First Intl. ; workshop on clinical arteria of toxemia of pregnancy.
Bethesda, 1971.

28 - CHESLEY L.C. - ANNITO J.E. - COSGROVE R.A. -

The familial factor in toxemia of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1968, 32, 303-311.

29 - CHESLEY L.C. -

Sodium retention and pre-eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 95, 127-132.

30 - CHESLEY L.C. et Coll. -

Pre-eclampsia posture and renal function.
Obstetrics and gynecology.
July 1971, 38, 1-5.

31 - CHESLEY L.C. -

Vascular reactivity in normal and toxemic pregnancy.
Clin. Obst. and Gyn., 1966, vol. 9, n°4, 871-881.

- 32 - CLEMETSON C.A.B. -
Aortic hypoplasia and its significance in the aetiology of pre-eclamptic toxæmia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1960, 67, 90-101.
- 33 - COGHLAN J.P. et BLAIR W. -
Aldosterone hormones in blood.
Gray and Bacha Rach Ed. Academic Press., 1967, 2, 391-488.
- 34 - COOPLAND A.T. -
Fibrinolysis and toxæmia of pregnancy.
Brit. Med. J., 1969, 4, 688-689.
- 35 - DAVIDSON E.C. - PHILLIPS L.L. -
Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1972, 113, 905-910.
- 36 - DAVIES A.M. - CZACZKES J.W. et Coll. -
Toxemia of pregnancy in Jerusalem.
Israel J. of Med. Sci., 1970, 6, 253-266.
- 37 - DE ALVAREZ R.R. - AFONSO J.F. -
Serum protein fractionation in toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, 88, 774-787.
- 38 - DENMAN T. -
An introduction to the practice of midwifery.
New York, Bliss and White, 1821.
- 39 - DESORMEAUX -
Dictionnaire de Médecine.
Tome Onzième, Paris-Béchet Jne-Librairie de la Faculté de Médecine.
- 40 - DEU J. -
Le taux plasmatique des électrolytes (K, Na et Cl) au cours de la grossesse normale et certaines grossesses pathologiques.
Thèse Médecine, Lyon, 1955.
- 41 - DIECKMANN W.J. -
Blood and plasma volume changes in eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1936, 32, 927-936.
- 42 - DIECKMANN W.J. - POTTINGER R.E. -
Total exchangeable sodium and space in normal and pre-eclamptic patients determined.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1957, 74, 816-833.

- 43 - DIECKMANN W.J. - POTTINGER R.E. - RYNKLEVICZ L.M. -
Etiology of pre-eclampsia - eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1952 63, 783-791.
- 44 - DIXON J.G. - ROBERTSON W.B. -
A study of the vessels of the placental bed in
normotensive and hypertensive women.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1958, 65, 803.
- 45 - DIXON H.G. - MAC CLURE BROWNE J.C. - DAVEY D.A. -
Chorio decidual and myometrial blood-flow.
Lancet, 1963, 7304, 369-373.
- 46 - DOUGLAS B.H. - LANGFORD H.G. -
Post-term blood pressure elevation produced by uterine
wrapping.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 97, 231-234.
- 47 - DOUGLAS B.H. - LANGFORD H.G. -
Effect of D.C.A. and post D.C.A. hypertension upon
the course of pregnancy in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 120, 238-240.
- 48 - ESKILSEN P.C. -
Place of renin formation in rabbit uterus. Renin in
intra ocular endometrial and myometrial transplants.
Acta. Path. Scand. Section A., 1971, 79, 123-133.
- 49 - EZES H. -
Dysgravidie hypertensive récidivante après ligature
des artères utérines.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Française, 1955,
7, 473-476.
- 50 - FAVIER J. - RIETVELD M.D. -
The effect of prostaglandin E, on the pregnant human
uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, 115, 33-36.
- 51 - FERRIS T.F. - HERDSON P.B. - DUNNIL M.S. and LEE M.R. -
Toxemia of pregnancy in sheep : a clinical, physio-
logical, and pathological study.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1943-1655.
- 52 - FRANKLIN K.J. - WINSTONE N.E. -
A review of some experimental findings of obstetrical
interest.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp., 1955, 62, 29-36.
- 53 - GAEBELKHOUERN O. -
Artzneybuch, darninnen vast für alle des menschlichen
leibs.
~~von Anlingen und Gebrechen etc. Tübingen-Gruppenbach~~, 1596.

- 54 - GANT N.F. - HUTCHINSON H.T. - SIITERI P.K. - MAC DONALD P.C. -
Study of the metabolic clearance rate of dehydro-iso-
androsterone sulfate in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 111, 555-563.
- 55 - GOLDBLATT H. - LYNCH J. - HANZEL R.F. and SUMMERVILLE W.W. -
Studies on experimental hypertension, I. the production
of persistent elevation of systolic blood pressure by
means of renal ischemia.
J. Exp. Med., 1934, 59, 347-379.
- 56 - GOMEL V. and HARDWICK D.F. -
Search for a pressor substance in toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 94, 308-309.
- 57 - GORDON G. and MAC KAY R.T. -
Pre-eclampsia associated with hypoplasia of the aorta.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 1964, 71, 785-787.
- 58 - GORDON R.D. et Coll. -
A prospective study of plasma renin activity in normal
and toxemic pregnancy.
Lancet, 1969, 1, 347-349.
- 59 - GORETZLEHNER G. and RIETHLING A.K. -
The presence of a vaso-constrictive substance in tox-
emia.
Amer. J. Obst. Gynec., 1968, 101, 397-400.
- 60 - GUALANDI L. - FLAMIGNI C. -
Analogie patogenetiche tra la R.S.G. "dietetica" e
la pre-eclampsia umana.
Minerva. Ginec., 1970, 22, 86-89.
- 61 - GUILHEM P. - MOREAU G. - SUC J.M. - PONTONNIER G. -
PUTOIS J. -
La ponction-biopsie du rein dans les syndromes vasculo-
rénaux de la grossesse.
Gynec. Obstet. (Paris), 1963, 61, 633-656.
- 62 - GYONGYOSSY A. - KELENTEY B. -
An experimental study of the effect of ischaemia of
the pregnant uterus on the blood pressure.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp., 1958, 65, 617-624.
- 63 - HELMER O.M. - JUDSON W.E. -
Influence of high renin substrate levels on renin-
angiotensin system in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 99, 1, 9-17.
- 64 - HERTIG A.T. -
Vascular pathology in the hypertensive albuminurie
toxemias of pregnancy.
Clinics, 1945, 4, 602-615.

- 65 - HODARI A.A. et Coll. -
A renin like substance in the human placenta.
Obstetrics and Gynecology., 1967, 29, 313-317.
- 66 - HODARI A.A. -
Chronic uterine ischemia and reversible experimental
"toxemia of pregnancy".
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 97, 597-607.
- 67 - HODARI A.A. -
The contribution of the foetal kidney to experimental
hypertensive disease of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 101, 17-22.
- 68 - HODARI A.A. - CARRETERO O.A. - HODKINSON C.P. -
Uterine production of renin in normal and nephrecto-
mized dogs.
Obstet. Gynec., 1969, 34, 358-362.
- 69 - HODGKINSON C.P. - HODARI A.A. - BUMPUS F.D. -
Experimental hypertensive disease of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1967, 30, 371-380.
- 70 - HORROBIN D.F. - LLOYD I.J. -
Pre-eclamptic toxemia : possible relevance of pro-
gesterone, salt and frusemide.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm., 1970, 77, 253-258.
- 71 - HORTON E.W. -
Hypotheses on physiological roles of prostaglandins.
Physiol Rev., 1969, 49, 122-131.
- 72 - HULKA J.F. - BRINTON V. -
Antibody to trophoblast during early postpartum
period in toxemic pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1963, 86, 130-134.
- 73 - HUNTER C.A. - HOWARD W.F. -
A pressor substance (hysterotonin) occurring in toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1960, 79, 838-846.
- 74 - HUNTER C.A. - HOWARD W.F. -
Etiology of hypertension in toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 81, 441-448.
- 75 - KALMAN L. et Coll. -
Effects of dietary protein restriction on albumin
synthesis, albumin catabolism and the plasma aminogram.
Am. J. Clin. Nutr., 1972, 25, 1174.
- 76 - KERR M.G. -
The mechanical effects of the gravid uterus in late
pregnancy.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth., 1965, 4, 513-529.

77 - KIKUCHI Y. -

Studies on the hypertensive factors in toxemia of late pregnancy on the significance of renin and similar substances.

J. Jap. Obst. Gynec. Soc., 1959, 6, 355-365.

78 - KISTNER R.W. - ASSALI N.S.

Acute intravascular hemolysis and lower nephron nephrosis complicating eclampsia.

Ann. Int. Med., 1950, 33, 221-227.

79 - KRAMER M.E. -

Role of nutrition in pre-eclampsia.

N Engl. J. Med., 1973, 289, 45.

80 - KRUPP P. - DRUPP I. -

Serotonin and toxemia of pregnancy.

Obstet. Gynec., 1960, 15, 237-241.

81 - KUMAR D. et Coll. -

Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre-eclampsia.

Lancet, 1959, 1, 541-544.

82 - KUMAR D. -

Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy.

Amer. J. Obstet. Gynec., 1962, 84, 1323-1329.

83 - LAIDLAW J.C. et Coll. -

The influence of estrogen and progesteron on aldosterone excretion.

J. Clin. End. Met., 1962, 22, 161-171.

84 - LAMBOTTE R. -

Composition antigénique du liquide amniotique.

Maloine, Edit., Paris, 1969, 1 vol.

85 - LANDESMAN M.D. et Coll. -

Pressor polypeptides in amniotic fluid of normal and toxemic pregnancy.

Obstet. Gynec., 1964, 24, 914-917.

86 - LIN H.A.C. -

Is toxemia of pregnancy an allergic reaction ?

Amer. J. Obstet. Gynec., 1947, 54, 97-101.

87 - LUTZ J. - FREIBERG V. -

Schwundrate und totale clearance von evans-blau während der normalen schwangerschaft und bei schwangerschafts toxikosen.

Klin. Wschr., 1961, 801-806.

- 88 - MAC CARTNEY C.P. -
Renal morphology and function among patients with pre-eclampsia and gravidas with essential hypertension.
Clin. Obstet. Gynec., 1968, 11, 506-521.
- 89 - MAC KAY D.G. - BERGHER DE BACALAO E. - SEDLIS A. -
Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 1315-1318.
- 90 - MAC KAY D.G. - COREY A.E. -
Cryofibrinogenemia in toxemia of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1964, 23, 508-512.
- 91 - MAC KAY D.G. -
Clinical significance of the pathology of toxemia of pregnancy.
Circulation 1964, 30, 66-75. (suppl. n°2).
- 92 - MAC KAY D.G. - DOLDENBERG V.E.
Pathogenesis of anatomic changes in experimental toxemia of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1963, 21, 651-658.
- 93 - MAC KAY D.G. -
The placenta in experimental toxemia of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1962, 20, 1-22.
- 94 - MAC KAY D.G. and WONG T.C. -
Studies of the generalized shwartzman reaction produced by died. I. Pathology.
J. Exper. Med., 1962, 115, 1117-1136.
- 95 - MAEBASHI M. et Coll. -
Estimation of circulating renin in normal and toxemic pregnancy.
Tohoku. J. Exp. Med., 1964, 84, 55-61.
- 96 - MAGARA M. -
A study on the intrinsic factors of the toxemia.
Path. Microbiol., 1961, 24, 670-679.
- 97 - MAGNIN P. et Coll. -
Hérédité vasculaire et toxémie gravidique.
La Presse Médicale, 1971, 79, 219-222.
- 98 - MAGNIN P. - GABRIEL H. -
Les scléroses vasculaires de la caduque profonde.
Gyn. Obst. (Paris), 1966, 65, 37-56.
- 99 - MAHRAN M.M. -
Water metabolism in pre-eclampsia and essential hypertension.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 1964, 71, 218-221.

- 100 - MARTENNE - DUPLAN J. -
A propos de l'association toxémie iso-immunisation Rh.
Dégénérescence vésiculaire du placenta.
Thèse - Paris, 1962.
- 101 - MARTINEZ T.K. et CHAUDHURI S.K. -
Nutrition in etiology of toxemia of pregnancy.
(Note to the Editors).
Am. J. Obstet. Gynecol., 1973, 116, 294-295.
- 102 - MASSANI Z.M. et Coll. -
Angiotensin blood levels in normal and toxemic pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 99, 3, 313-317.
- 103 - MAURICEAU F. -
Traité des maladies des femmes grosses et celles qui
sont accouchées.
Paris d'Houry, 1694.
- 104 - MERGER R. - LEVY J. - MELCHIOR J. -
Précis d'obstétrique.
Masson, 4ème Edition, 1974.
- 105 - MILLIEZ P. - FRITEL D. - BONIS A. -
Les complications hypertensives et rénales de la grossesse (d'après l'étude de 300 observations).
Journ. Urol., 1956, 62, 532.
- 106 - MORANDINI G. - MANGIONI C. -
Studies on plasma angiotensinase activity in normal and toxemic pregnancy.
Acta Med. Scand., 1969, 185, 311-317.
- 107 - MORRIS R.H. - VASSALI P. - BELLER F.K. - MAC CLUSKEY R.T. -
Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnostic toxemia of pregnancy.
Obstet. Gynec., 1964, 24, 32-46.
- 108 - MULLER G. et Coll. -
Les lésions placentaires de la gestose. Etude anatomo-clinique.
Gyn. Obst. (Paris), 1971, T. 70, n°3, 309-316.
- 109 - MUNCK O. - LYSGAARD H. - PONTONNIER G. - LEFEVRE H. - LASSEN N.A. -
Measurement of blood-flow through uterine muscle by local injection of 133 Xenon.
Lancet, 1964, 1, 1421.
- 110 - MURESAN S. - ZEHAU M. -
Effects of uterine overdistension on renal plasma flow, glomerular filtration rate, and filtration fraction.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 100, 230-239.

- 111 - MURRAY A. et Coll. -
Personnality factors in pre-eclampsia of pregnancy.
Onstetrics and Gynecology., 1970, 36, 753-757.
- 112 - NIXON W.C.W. - WRIGHT M.D. and FIELLER E.C. -
Vitamin B1 in the urine and placenta in toxaemia of pregnancy.
Brit. Med. J., 1942, 1, 605-607.
- 113 - NELSON G.H. - ZUSPAN F.P. - MULLIGAN L.T. -
Defects of lipid metabolism in toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 94, 310-315.
- 114 - OGDEN E. - HILDEBRAND G.J. and PAGE E.W. -
Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 43, 49-51.
- 115 - PARRY H.B. et SHELLY H.J. -
Experimental induction and control of "toxaemia of pregnancy" in sheep.
Path. Microbiol., 1961, 24, 681.
- 116 - PATERSON L. -
The role of the posterior pituitary andidiuretic hormone in toxemia of pregnancy.
J. Obst. Gynaec. Brit. Emp., 1960, 67, 883-898.
- 117 - PEDERSEN J. -
The pregnant diabetic and her new born.
Munksgaard, Edit., Copenhagen, 1967.
- 118 - PICKLES V.R. -
Prostaglandins.
Nature, 1969, 224, 221-225.
- 119 - PIGEAUD H. -
Les dysgravidies du troisième trimestre de la gestation.
E.M.C. Obstétrique, 1962.
- 120 - PONTONNIER G. et Coll. -
In "reanimation obstetricale".
Rapport du XXIIè Congrès d'Anesthésie. Librairie Arnette.
1972, p.104.
- 121 - PONTONNIER G. et Coll. -
Les syndromes vasculo-rénaux de la grossesse.
E.M.C. Obstétrique. 1972.
- 122 - PONTONNIER A. et Coll. -
Les hypertensions artérielles gravidiques spécifiques ou dysgravidies in "progrès en obstétrique".
Flammarion, 1970.

- 123 - PONTONNIER G. - DELMAS H. - LAGORCE J.C. - JOSSERAND P. -
Mesure du débit placentaire par le Xénon 133 dans la
grossesse humaine normale et pathologique.
Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst., 1970, 22, n°1 bis,
97-127.
- 124 - REDD J. et Coll. -
Effect of posture upon sodium excretion in pre-
eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 100, 343-347.
- 125 - RIVIERE M. - CHASTRUSSE L. - DUBECQ J.P. et SENARD -
Dysgravidies et groupes sanguins.
Revue Franç. Gynéc. Obstét., 1960, 55, n°3, 185-189.
- 126 - ROBERTS J.A. - HILL C.W. - RIOPELLE A.J. -
Maternal protein deprivation and toxemia of pregnancy :
studies in the rhesus monkey (macaca mulatta).
Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, 118, 14-17.
- 127 - ROBERTSON A.L. - SMEBY R.R. - BUMPUS F.M. and PAGE I.H. -
Production of renin by human juxtaglomerular cells
in vitro.
Circ. Res., 1966, 19, (suppl. 1), 131-142.
- 128 - ROBINSON M. -
Salt in pregnancy.
Lancet, 1958, 1, 178-181.
- 129 - RYAN W.L. - CORONEL D.M. - JOHNSON R.J. -
A vaso depressor substance of the human placenta.
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 105, 1201-1206.
- 130 - SALZMAN K.D. -
Foeto-maternal bleeding and hypertension in pregnancy.
Brit. Med. J., 1969, 4, 744-745.
- 131 - SANCHEZ - TORRES F. and Coll. -
Renal changes in hydatiform mole with toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 92, 498-505.
- 132 - SCHNEIDER C.L. -
In toxemias of pregnancy. Human and veterinary.
Hammond, J. Browne, E.J. and Wolstenholme, G.E.W.,
Eds. Churchill, London, 1950, p. 163-181.
- 133 - SCHNEIDER C.L. -
Complications of late pregnancy in rabbits induced
by experimental placental trauma.
Surg. Gynec. Obstet., 1950, 90, 613-622.
- 134 - SCHNEIDER C.L. -
Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation)
and the aetiology of eclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1951, 58, 538-554.

- 135 - SEEGAL B.C. - LOEB E.N. -
The production of chronic glomerulonephritis in rats by the injection of rabbit anti-rat-placenta serum.
J. Exp. Med., 1946, 84, 211-225.
- 136 - SEGUY B. et Coll.
Nouveau manuel d'obstétrique.
Maloine, 1969.
- 137 - SEXTON L.I. - HERTIG A.T. - RED D.E. - KELLOGG F.S. and PATTERSON W.S. -
Premature separation of the normally implanted placenta. A clinico-pathological study of 746 cases.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1950, 59, 13-24.
- 138 - SIMS E.A.H. -
The kidney in pregnancy complicated by diabetes mellitus.
Clin. Obstet. Gynec., 1962, 5, 462-481.
- 139 - SIMS E.A.H. -
Pre-eclampsia and related complications of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 107, 154-181.
- 140 - SOPHIAN J. -
Toxemias of pregnancy.
Butter Worth and Co, Edit. Londres, 1953.
- 141 - SOPHIAN J. -
Further correspondance on the etiology of toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1956, 72, 693-694.
- 142 - SOPHIAN J. -
Myometrial resistance to stretch the cause of pre-eclampsia.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1955, 66, 37-47.
- 143 - SOPHIAN J. -
Fibrin degradation products.
Brit. Med. J., 1970, 4, 433.
- 144 - SPEROFF L.S. -
Toxemia and the renin-angiotensin system : progress in the sixties.
Bull. of the Sloane Hospital for Women., 1970, 16, 33-48.
- 145 - SPEROFF L. -
Physiologic and pharmacologic roles for prostaglandins in obstetric.
Clin. Obstet. Gynecol., 1973, 16, 109-129.
- 146 - SPEROFF L. -
An essay : Prostaglandins and toxemia of pregnancy.
Prostaglandins, 1973, 3, 721-728.

- 147 - SPIEGELBERG O. -
Lehrbuch der geburts hülfe für aerzte und studirende.
Schavenburg, Lahr., 1878.
- 148 - STEBLAY R.W. -
Localization in human kidney of antibodies formed
in sheep against human placenta.
J. Immunol., 1962, 88, 434-442.
- 149 - STEWART A. -
Toxemia of pregnancy and obesity.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1960, 67, 812-818.
- 150 - STUART K.L. - CUMMINS G.T.M. and CHIN W.A. -
Bacteriuria, pre-eclamptic toxemia and prematurity
in progress in pyelonephritis.
Proc. Second International Symposium on Pyelonephritis,
1964.
Philadelphia, 1965, F.A. Davis Company, p.45-49.
- 151 - SUC J.M. -
La biopsie rénale dans les néphropathies gravidiques :
acquisitions récentes micro-électroniques et histo-
chimiques.
Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.
Flammarion, Edit., Paris, 1965, 1 vol.
- 152 - SUZUKI M. -
Studies on the antidiuretic and vasopressor substances
in toxemias of late pregnancy.
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc., 1954, 1, 148-158.
- 153 - TALLEDO O.E. -
Renin-angiotensin system in normal and toxemic
pregnancies. Inactivation of angiotensin in toxemic
pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 101, 2, 254-256.
- 154 - THEOBALD G.W. -
The toxaemias of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 1946, 53, 17-41.
- 155 - THOMSON R.H.S. et TICKNER A. -
Observations on the mono-amine oxydase activity of
placenta and uterus.
Biochem. J., 1949, 45, 125-130.
- 156 - VAN BOUWDIJK BASTIAANSE and MASTBOOM J. -
Toxemias of pregnancy. Human and veterinary.
London, 1950, J. et A. Churchill Ltd., p.182-201.

- 157 - VAN BOUWDIJK BASTIAANSE -
Etiological aspects in the problem of toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1954, 68, 151-158.
- 158 - VASSALI P. - MORRIS R.H. and MAC CLUSKEY R.T. -
The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy.
J. Exp. Med., 1963, 118, 467-477.
- 159 - VASSALI P. - SIMON G. - ROUILLER C. -
Production of ultra-structural glomerular lesions resembling those of toxemia of pregnancy by thrombo-plastin infusion in rabbits.
Nature, 1963, 199, 1105-1106.
- 160 - WARDLE E.N. - WRIGHT N.A. -
Role of fibrin in a model of pregnancy toxemia in the rabbit.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, 115, 17-26.
- 161 - WARDLE E.N. -
Aetiology of pre-eclampsia.
Brit. Med. J., 1969, 3, 472.
- 162 - WARDLE E.N. -
Intra-vascular coagulation and pre-eclamptic toxæmia.
Lancet, 1972, 1, 262-263.
- 163 - WATANABE M. et Coll. -
Le taux de sécrétion de l'aldostérone au cours de la toxémie gravidique.
J. Clin. Endoc., 1965, 25, 1665-1670.
- 164 - WENTWORTH P. --
Placental infarction and toxemia of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 99, 318-326.
- 165 - YOUNG B.K. - BELLER F.K. -
Plasma acid phosphatase in normal and pre-eclamptic pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1968, 101, 1068-1072.
- 166 - ZEEK P.M. - ASSALI N.S. -
Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy.
Amer. J. Clin. Path., 1950, 20, 1099-1109.
- 167 - ZEMAN F.J. -
Effect on the young rat of maternal protein restriction.
J. Nutr., 1967, 93, 167-173.

168 - ZUSPAN F.P. - ABBOTT

Identification of a pressor substance in amniotic fluid.

Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 107, 664-672.

169 - ZUSPAN F.P. - NELSON G.H. - AHLQUIST R.P. -

Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancies. Plasma glucose, non esterified fatty acid, and epinephrine-norepinephrine alterations.

Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 92, 1102-1106.

170 - ZUSPAN F.P. - NELSON G.H. - AHLQUIST R.P. -

Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancy. Nonesterified fatty acids and cardiovascular alterations.

Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 88-98.

171 - ZUSPAN F.P. - GOODRICH S.M.

Metabolic studies in eclampsia.

Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 93, 357-369.

. oOo .

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

